Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Ehemal. Direktor: Professor Dr. K. Betke

Therapeutische Untersuchungen an einer experimentellen Kaninchenpyelonephritis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

MICHAEL HUPPKE
aus Bukarest

1970

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Ehemal. Direktor: Professor Dr. K. Betke

Therapeutische Untersuchungen an einer experimentellen Kaninchenpyelonephritis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

MICHAEL HUPPKE
aus Bukarest

1970

Dekan : Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter : Professor Dr. W. Marget

(Professor Dr. K. Betke)

2. Berichterstatter : Professor Dr. W. Staehler

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinem Bruder Dr. med. Peter Huppke

zum Andenken

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	Seite 1
II.	Methodik	6
III.	Ergebnisse	16
	Gruppe 1	17
	Gruppe 2	19
	Gruppe 3	21
	Gruppe 4	23
	Gruppe 5	26
	Gruppe 6	29
	Gruppe 7	31
	Gruppe 8	34
IV.	Übersichtstabelle	40
	Auswertung der Ergebnisse	42
V.	Zusammenfassung	49
	Literaturverzeichnis	51

I. EINLEITUNG

A. Die Pyelonephritis

Die Pyelonephritis ist eine prognostisch ernst zu beurteilende Infektion der ableitenden Harnwege und des Nierenparenchyms. Sie ist die häufigste Form der Nierenerkrankungen und übertrifft an Zahl alle anderen zusammen (27). Früher wurde sie zu Gunsten der Glomerulonephritis vernachlässigt, heute steht sie wegen der schlechten therapeutischen Zugänglichkeit der chronischen Pyelonephritis im Mittelpunkt des klinischen Interesses und der medizinischen Forschung.

Sie gehört mit zu den verbreitetsten Infektionen des Kindesalters (21). An der Universitätskinderklinik Tübingen machen die Harnweginfektionen ungefähr 5% des gesamten Krankengutes aus. Untersuchungen von GLOOR (4) ergaben, daß bei 4,6% aller Autopsien seines Instituts Pyelonephritis gefunden wurde. Bei der Hälfte davon war sie die unmittelbare Todesursache.

Pathologie

Die Pyelonephritis ist eine meist von Bakterien hervorgerufene Entzündung des Niereninterstitiums. Bei der akuten Form ist die Niere vergrößert, und es finden sich an der Oberfläche multiple Abszesse. Auf dem Schnitt lassen sich streifenförmige entzündliche Infiltrate oder Abszesse nachweisen, die von der Rinde bis zu den Papillen reichen. Am stärksten sind die Tubuli geschädigt, während die Glomerula noch lang erhalten bleiben (4). Bei der chronischen Form findet man oberflächliche narbige Einziehungen. Die Tubuli sind zerstört, und die Glomerula rücken zusammen. Diese zeigen konzentrische Kapselfibrosen und gehen in fortgeschrittenem Stadium auch zugrunde. Man unterscheidet die diffus sklerosierende und die herdförmig destruierende Form der Pyelonephritis.

Infektion und Erreger

Von den drei möglichen Infektionswegen werden heute allgemein der hämatogene (35) und der kanalikulär aszendierende (24) anerkannt, während der lymphogene als fraglich angesehen werden muß (2).

Unter den Erregern stehen Escherichia coli an erster Stelle. Nach KLENITZ (13a), der 24 diesbezügliche Publikationen ausgewertet hat:

in der Kinderheilkunde	53%
Urologie, Chirurgie	33%
Inneren Medizin	35%

Nach anderen Autoren sind diese Prozentzahlen höher. Es folgen Enterokokken, Proteus, Pseudomonas, Staphylokokkken und andere.

Diagnose

Da die Symptome der Pyelonephritis unspezifisch sind, wird die Diagnose oft nicht oder sehr spät gestellt. Die folgenden Laboratoriumsuntersuchungen helfen die Diagnose klären:

a) Quantitative bakteriologische Urinuntersuchung, der von vielen Autoren die entscheidende Bedeutung für die Diagnose und den Therapieerfolg zugemessen wird (1, 8, 18, 19, 20).
b) Nachweis von Erythrozyten, Leukozyten und Leukozytenzylindern im Urin. Nach STANSFIELD und WEBB (29) wird die Leukozytenzahl/ml der Sedimentuntersuchung vorgezogen. Leukozytenzylinder sollen für die Pyelonephritis typisch sein (3, 16).
c) Prüfung des Urins auf Eiweiß. Eine Albuminurie kann in geringem Umfang vorkommen, sie ist aber nicht obligat (15).
d) Nachweis von Serumantikörpern gegen den Erreger.
e) Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und Ausmaß der Leukozytose.

Die Bestätigung erbringen Nierenfunktionsprüfungen, röntgenologische und bioptische Untersuchungen.

Therapie

Sie bereitet dem Kliniker neben dem rechtzeitigen Erkennen die größte Sorge. So schreibt WILDBOLZ (33): "Die antibiotische Therapie der Pyelonephritis hat versagt. Trotz Einführung immer neuer, immer wirksamerer Antibiotika nimmt die Zahl der Patienten mit chronischer Pyelonephritis zu". Nach MILDENBERGER, FENDEL und MARGET (22) haben Sulfonamide, Antibiotika und Nitrofurantoin die Zahl der chronischen, fortschreitenden Pyelonephritiden nach kindlicher Pyurie nicht herabsetzen können.

Im Falle einer akuten Pyelonephritis wird nach dem Erregernachweis im Urin eine Resistenzbestimmung gemacht. Je nach dem Befund wird die sofort begonnene Therapie fortgesetzt oder geändert. Die Therapiedauer schwankt nach den verschiedenen Angaben zwischen 8 Tagen und 6 Wochen. So empfehlen z.B. WALTER und HEILMEYER (32) nach der 14 bis 21 Tage dauernden Behandlung eine 14tägige Nachkur mit einem anderen Antibiotikum.

Die Therapie der chronischen Pyelonephritis bereitet große Schwierigkeiten. Nach einer 3 bis 4 Wochen dauernden Initialbehandlung mit hochdosierten Chemotherapeutika wird eine Langzeittherapie bis zu über einem Jahr angeschlossen. Ziel dieser Behandlung ist es, den Infekt auszuschalten bzw. ruhig zu stellen und eine Rezidivprohpylaxe.

An möglichen Ursachen für das Versagen der Chemotherapie bei der chronischen Pyelonephritis, die nur selten, nach LAMPEN (16) in 30% der Fälle, zur Ausheilung führt, oft dagegen zur Insuffizienz, Schrumpfniere, Hypertonie, Papillennekrosen und zur Urämie mit letalem Ausgang, geben WALTER und HEILMEYER (32) an: Resistenz der Keime, abgekapselte Infektionsherde, exogene Superinfektion, ungenügende Ausscheidung, Unterdosierung oder zu kurze Therapie, ungünstiger pH im Urin und Persisters (unbeeinflußbare Keime).

Diese Persistenz kann auf lokalen Milieueinflüssen am Infektionsherd oder auf Erschöpfung der Nährsubstanz beruhen, und dadurch am Überleben in atypischer Form bzw. einer Protoplastenbildung (31). Nach GUZE und KALMANSON (6) können Bakterien als Protoplasten in den Nieren von Ratten mit Pyelonephritis viele Wochen nach einer scheinbar erfolgreichen antibiotischen Therapie überleben.

GLOOR (4) gibt ebenfalls zur Diskussion, ob nach einer erfolgreichen Bekämpfung der Keime sich der Entzündungsprozeß in den Nieren weiter ausbreitet, und er stellt sich die Frage, durch was dieser unterhalten wird.

Gegen Nierenprotein gerichtete Antikörper konnten nach SCHÄFER (28) bisher noch nicht nachgewiesen werden. Dagegen konnte fluireszenzoptisch avirulente Bakterienantigene auch in bakteriologisch sterilen Nieren gefunden werden (4). THELEN, ROTHER und SARRE (30) nehmen an, daß diese Antigene die chronische Zellinfiltration und damit die pyelonephritischen Schrumpfungsvorgänge unterhalten können.

Bei den folgenden Experimenten ging es um die Frage, ob die Antikörper neben ihrem protektiven Effekt gegenüber dem Erreger in der Antigen-Antikörperreaktion einen negativen Einfluß auf das Entzündungsgeschehen im Nierenparenchym haben. Dazu versuchten wir bei Kaninchen eine E.coli-Pyelonephritis unter verschiedenen immunologischen Bedingungen mit Chloramphenicol zu behandeln: Die einen Tiergruppen bekamen zusätzlich die immunosuppressiv wirkenden Medikamente Azathioprin und Prednisolon, um die Antikörperbildung zu hemmen, die anderen zusätzlich Immunserum, um einen höheren Antikörpertiter zu erreichen. Unter diesen Bedingungen sollte festgestellt werden, inwieweit dadurch eine Beeinflussung der Chloramphenicolwirkung nachzuweisen ist.

Die Untersuchungen haben aber, abgesehen von diesen grundlagemäßigen Gesichtspunkten, vor allem ein praktisch klinisches Interesse, weil die in dieser Form durchgeführte

immunosuppressive Therapie bei Transplantationen laufend Anwendung findet. Sie sind bekanntlich in einem hohen Maße durch infektiöse Komplikationen gefährdet.

B. Experimente

Nach der Methode von PRÁT wurde die Pyelonephritis bei den Kaninchen durch temporäre Ureterligatur und intravenöse Injektion einer Keimsuspension (hämatogener Infektionsweg) ausgelöst. Acht verschiedene Gruppen wurden auf folgende Weise therapiert:

Gruppe	Therapie
1	keine
2	Chloramphenicol
3	Chloramphenicol und Prednisolon
4	Chloramphenicol und Azathioprin
5	Chloramphenicol und Immunserum
6, 7 und 8	Chloramphenicol, Prednisolon und Azathioprin

Jeder Versuch dauerte vom Tag der Operation bis zur Sektion 15 Tage. Am 1., 5., 10. und 15. Tag führten wir Kontrollen durch:

1. Quantitative bakteriologische Untersuchung des Urins, der am 1., 5. und 10. Tag mit dem Katheder, bei der Sektion durch Blasenpunktion direkt gewonnen wurde.
2. Untersuchung des Urins auf Eiweiß, Leukozyten und Leukozytenzylinder.
3. Quantitative bakteriologische Untersuchung des bei der Sektion gewonnenen Nierengewebes der rechten und linken Niere.
4. Prüfung der gefundenen Keime mit Hilfe der Objektträgeragglutination, ob sie mit dem injizierten Keimmaterial übereinstimmen.

ZELLER, der sich mit der gleichen Fragestellung der Allgemeinreaktionen annahm, führte folgende Untersuchungen aus:

5. Quantitative Erfassung der Antikörper im Serum gegen den Laborstamm mit der indirekten Hämagglutination.

6. Blutsenkungsgeschwindigkeit.

7. Leukozytenzählung im Blut.

Die histologischen Untersuchungen wurden vom Pathologischen Institut der Universität Tübingen (Prof. Dr. A. BOHLE) durchgeführt.[+)]

Die Versuche wurden an insgesamt 60 männlichen Kaninchen ausgeführt. Sie hatten ein Gewicht von 2 - 4 kg, im Durchschnitt von 2,9 kg. Der Zeitraum erstreckte sich vom 4.3. bis 3.8.67. Während des Versuches waren die Kaninchen in Freiluftställen und erhielten Mischfutter, an heißen Tagen zusätzlich Wasser.

[+)] Oberarzt Dr. SCHÖLL übernahm diese Arbeit

II. METHODIK

A. Versuchsablauf und Behandlungsschema

Gruppen:	1	2	3	4	5	6, 7
1. Tag (K)			O p e r a t i o n			
2. Tag			Lösung der Ligatur und Keiminjektion			
	-	-	-	Az	-	Az
3. Tag	-	-	-	Az	-	Az
4. Tag	-	-	-	Az	-	Az
5. Tag (K)	-	-	Pr	Az	Serum	Az+Pr
6. Tag	-	Ch	Pr+Ch	Az+Ch	Ch	Az+Pr+Ch
7. Tag	-	Ch	Pr+Ch	Az+Ch	Ch	Az+Pr+Ch
8. Tag	-	Ch	Pr+Ch	Az+Ch	Ch	Az+Pr+Ch
9. Tag	-	Ch	Pr+Ch	Az+Ch	Ch	Az+Pr+Ch
10. Tag (K)	-	Ch	Pr+Ch	Az+Ch	Ch	Az+Pr+Ch
11. Tag	-	Ch	Pr+Ch	Az+Ch	Ch	Az+Pr+Ch
12. Tag	-	Ch	Pr+Ch	Az+Ch	Ch	Az+Pr+Ch
13. Tag	-	-	-	-	-	-
14. Tag	-	-	-	-	-	-
15. Tag (K)			S e k t i o n			

K = Kontrolle
\- = keine Behandlung
Az = Azathioprin
Pr = Prednisolon
Ch = Chloramphenicol
Ser = Immunserum

Bei der Gruppe 8 änderten wir dieses Behandlungsschema. Mit der Azathioprin- und Cortisonbehandlung wurde schon 2 Tage vor der Infektion begonnen, mit der Chloramphenicoltherapie 36 Std. danach.

B. Operation

Hindernisse in den ableitenden Harnwegen ("obstruktive Pyelonephritis") haben unter den prädisponierenden Faktoren die wichtigste Bedeutung. GLOOR (4) fand sie bei 53% der Pyelonephritisfälle. Bei einer Bakteriämie oder Sepsis werden Bakterien über die Nieren ausgeschieden, eine Nierenerkrankung entsteht nach LUDERS (20) aber nur, wenn gleichzeitig eine Harnabflußstauung vorhanden oder die Niere geschädigt ist (24). Im Tierexperiment wurde dies durch eine teilweise Drosselung des Ureters von THELEN, ROTHER und SARRE 1956 nachgeahmt. Durch Einbringen von Bakterien oder Vakzine konnten sie eine Pyelonephritis bis zur Schrumpfniere erzeugen. PRÁT, PAVKOVA et al. haben diese Methode modifiziert. +)

Um das experimentelle Modell einer einseitigen Pyelonephritis beim Kaninchen zu erzeugen, wird immer die linke Niere bevorzugt, da diese mehr kaudal, weiter von der Mittellinie und damit besser zugänglich liegt als die rechte. Die Narkose bereiten wir mit 1 bis 1,3 cm^3/kg Thiopental-Na (Trapanal ^{R}). Damit schlafen die Tiere schnell ein, wachen nach der Operation bald auf, und nur 2 Tiere gingen uns bei der Narkose verloren. Für den Zugang zum linken Ureter wird die Mitte des nach unten offenen Vierecks zwischen letzter Rippe, Wirbelsäule und Becken gewählt. Nachdem zuvor die Haare an dieser Stelle entfernt worden sind, wird mit Sepsotinktur ^{R} desinfiziert. Nacheinander werden Haut, Muskulatur und Peritoneum mit einem 3 - 4 cm langen Schnitt durchtrennt. Mit dem in die Bauchhöhle eingeführten Zeigefinger wird der retroperitoneal verlaufende linke Ureter aufgesucht, von seiner Unterlage abgelöst und durch die Operationswunde nach außen gebracht. Er wird mit einem dicken Seidenfaden umschlungen. Dieser wird dann durch

+) Herrn PRÁT sprechen wir für die Unterweisung in der Operationstechnik unseren Dank aus.

2 Stiche etwas abseits des Operationsgebietes nach außen geführt und über der Haut verknüpft, wobei nicht zu stark angezogen werden darf. Damit der Knoten später wieder besser zu finden und zu lösen ist, wird ein kleines Gummistück über der Haut mit eingeknotet. Durch eine Muskel- und Hautnaht wird die Wunde wieder geschlossen. Es wurde von uns unter den dabei möglichen sterilen Bedingungen gearbeitet.

Die nun gesetzte Ligatur des linken Harnleiters wird nach 24 Std. wieder eröffnet, indem der Knoten durchgeschnitten, der Seidenfaden herausgezogen und das Gummistück entfernt wird. Dazu wird diese Stelle noch ein wenig massiert, damit sich der Ureter wieder löst.

C. Keime und Keiminjektion

Die häufigsten Erreger der Pyelonephritis sind Escherichia coli. Als Teststamm wurde uns E.coli O:18 F 10018/41 vom Seruminstitut Kopenhagen zur Verfügung gestellt.+) Er ist laut eines von uns durchgeführten Resistenztests empfindlich gegen Chloramphenicol.

Um die von PRAT für die Infektion angegebene Keimzahl von 6 bis 9 x 10^8 E. coli für jeden Versuch zu erreichen, arbeiteten wir nach folgender Methode:
Vor jedem Versuch wird eine Subkultur vorbereitet. Eine dicke Öse wird davon in 5 ml. einfache Boullion gebracht, und diese wird im Brutschrank bei 37° C 14 Std. bebrütet. Von dieser Boullion werden 0,5 ml. in 5 ml. einer neuen Boullion pipettiert. Diese wiederum wird 6 Std. bebrütet und danach von ihr eine Keimzählung gemacht. Die erste Boullion wird in den Eisschrank bei 4° C gestellt. Je nachdem, ob die Keimzählung aus der 2. Boullion die erwünschte Keimzahl von ungefähr 6 bis 9 10^8/ml. erbringt, wird dann am Tag der Infektion von

+) Herm ØSKOR, Leiter der Escherichia-Zentrale, danken wir für die Überlassung des Stammes.

der in den Eisschrank gebrachten Boullion eine neue zweite unter gleichen Bedingungen hergestellt. Vor der Keiminjektion wird immer eine Keimzählung gemacht.

Mit dieser Methode erreichten wir bei den verschiedenen Versuchen Keimzahlen zwischen 4,1 und 19 x 10^8/ml., im Durchschnitt 8,2 x 10^8/ml. Nur bei 2 Gruppen hatten wir davon verschiedene Keimmengen injiziert: Bei den einen 160 x 10^8/ml.; dabei gingen uns 3 von 5 Tieren sofort ein. Bei den anderen 2,5 x 10^8/ml.; diese bekamen trotzdem eine schwere Entzündung.

Es wird jeweils 1 ml. der Keimsuspension in eine Ohrvene des Kaninchens injiziert, immer nachdem zuvor die Harnleiterligatur gelöst worden ist.

D. Quantitative bakteriologische Untersuchung des Urins.

Es wurde schon in der Einleitung darauf hingewiesen, daß sehr viele Autoren die quantitative bakteriologische Untersuchung des Urins als wesentliche Laboratoriumsuntersuchung für die Diagnose und die Therapiekontrolle der Pyelonephritis herausgestellt haben. Am gebräuchlichsten ist die Koloniezählung beim Gußplattenverfahren (18, 21), bei dem der zu untersuchende Urin mit dem Agar vermischt wird und die entstehenden Bakterienkolonien mit Hilfe eines Zählers ausgezählt werden. Eine leichter zugängliche und auch sehr zuverlässige Methode ist das Ausgießen einer abgemessenen Menge Urin in verschiedenen Verdünnungen auf die Oberfläche von Agarplatten (19). Dabei wird das Auszählen der entstandenen Kolonien erleichtert. Wir arbeiteten nach einer von MARGET modifizierten Methode:

Der Urin wird durch Katheterisierung unter sterilen Bedingungen gewonnen: Als Katheder werden sterile Duodenalsonden der Größe I für Säuglinge oder Ernährungssonden benützt, beide aus Kunststoff und nur zum einmaligen Gebrauch. Das äußere Genitale der Kaninchen wird zuvor mit 70%igem Alkohol gesäubert. Der so gewonnene Urin wird in den Eisschrank bei 4°C gebracht und nach Beendigung der Urinabnahme beieiner Gruppe sofort verarbeitet. Auf diese Weise sind die beiden Voraussetzungen für eine quantitative bakteriologische Untersuchung

des Urins erfüllt: Sterile Abnahme und sofortige Verarbeitung oder vorübergehende Aufbewahrung bei einer Temperatur, bei der sich die Keime nicht vermehren können und auch nicht absterben.
Die Verdünnungen werden in steriler physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Eine Petrischale mit Endoagar wird in 4 Felder unterteilt und je 0,05 ml. der jeweiligen Verdünnung werden mit einer Blutzuckerpipette auf 2 Feldern ausgegossen und etwas ausgestrichen. Die Platten kommen dann für ungefähr 20 bis 24 Std. in den Brutschrank bei 37° C. Jeder in seiner Vermehrungsfähigkeit nicht geschädigte Keim wird zum Ursprung einer Kolonie. Die coli sind auf dem Endoagar an ihrem gelben, metallischen Glanz sichtbar. Von der Zahl der Kolonien bzw. Bakterien wird dann umgerechnet auf die Keimmenge im ml. unverdünnten Urin.

KASS (12) gibt an, daß mehr als 10^5 Keime/ml. eines Morgenurins beim Menschen bedeutungsvoll sind, 10^4 bis 10^5 fraglich und unter 10^4/ml als bedeutungslos angesehen werden können. Bei dieser Befundbewertung handelt es sich um Mittelstrahlurin. Bei unseren Versuchen lassen sich auch geringere Keimzahlen als 10^5/ml bewerten, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Sterile Urinabnahme mit Einmalkathedern. Bei den Urinbefunden, die bei jedem Kaninchen vor der Operation gemacht wurden, fanden wir nur in einem Fall E.coli.
2. Die Feststellung der Identität des gefundenen Keimes mit dem Laborstamm durch Objektträgeragglutination.
3. Die gleichzeitige quantitative Erfassung der Antikörper im Serum gegen diesen Stamm.
4. Histologischer Befund der Nieren.

E. Untersuchung des Urins auf Leukozyten und Leukozytenzylinder

Ein Symptom der Pyelonephritis ist die Pyurie. Sie ist nicht obligat und kann andererseits auch bei sterilem Urin vorkommen, nach KASS (12) sogar bei etwa 50% der Erwachsenen.

Leukozyten und Leukozytenzylinder wurden im Sediment nachgewiesen. Die Zylinder sind nach FUCHS (3) ein wertvolles diagnostisches und prognostisches Hilfsmittel auch nach Absinken der Keimzahlen.
Um die im alkalischen Kaninchenurin meist massenhaft vorkommenden Salze aufzulösen, genügen einige Tropfen 5%iger Essigsäure.
Im Versuch 8 zählten wir die Leukozyten pro ml Urin aus und machten dabei die Erfahrung, daß vermehrt Leukozyten in sterilem Urin und zuweilen keine in bakterienhaltigem Urin enthalten waren. Nach STANSFIELD und WEBB (29) ist als Normalzahl bei Kindern bis zu 10 Leukozyten/ml anzusehen, nach OLBING (23) bis zu 50/ml.

F. Untersuchung des Urins auf Eiweiß

Eine größere Eiweißausscheidung gehört nicht zum typischen Bild einer Pyelonephritis, wie LAMPEN (16) ausführt.
FUCHS (3) fand bei 80% der untersuchten Patienten mit signifikanter Bakteriurie eine positive Eiweißreaktion mit Combur-teststreifen. Wir benützten Combi-Uristix-Stäbchen (Merck).

G. Therapie

1. Chloramphenicol (Paraxin ^{R})

Der bei unseren Experimenten verwandte E. coli Stamm O : 18 war nach unseren Resistenzprüfungen gut empfindlich gegen Chloramphenicol. Die mittlere, bei empfindlichen Keimen therapeutisch wirksame Serumkonzentration beträgt 4 - 7 /ml (32). Im Urin werden nach LEGLER (17) 8 bis 12% der aufgenommenen Menge antibiotisch wirksam bei einem pH von 0,5 bis 9,5 ausgeschieden. Nach WALTER und HEILMEYER (32) sind es 5 bis 15%. Chloramphenicol besitzt neben der ausreichenden Hohlraumkonzentration auch eine zuverlässige Gewebskonzentration (13b).
Paraxin^{R} ist ein Chloramphenicol - Monosuccinat - Natrium, ein Ester, der durch Esterasen gespalten erst wirksam wird. Seine Dosierung beträgt bei Kindern bis zu 50 mg/kg/die (1). Wir gaben den Kaninchen 3mal täglich zusammen 50 mg/kg

Paraxin^{R} intramuskulär. Die ausreichende Dosis wurde durch die Messung der Blutkonzentration sichergestellt.
Die Therapie begann am 4.Tag nach der Infektion und dauerte 7 Tage lang bis zum 12.Tag. 3 Tage nach Absetzen des Medikaments folgte die Sektion der Tiere. Inzwischen war kein wirksames Chloramphenicol mehr in der Niere, das unsere Ergebnisse bei der Keimzählung verfälscht hätte.

2. Azathioprin (Imurel^{R})

Azathioprin ist ein Derivat des 6 - Merkaptopurins und gehört als Zytostatikum zu den Antimetaboliten. Es wird auf Zellniveau gespalten, und dabei wird 6 - Merkaptopurin frei (9). Heute wird es vor allem bei Nierentransplantationen und Leukämien angewandt. Es soll vor allem immunosuppressiv und weniger zytostatisch wirken (9). Wenn das Mittel vor oder spätestens mit dem Antigen zugeführt wird, soll im Tierversuch die humorale Antikörperbildung unterdrückt werden können (9, 10). Bei Mäusen hatte 6 - Merkaptopurin unter einer größeren Anzahl untersuchter Stoffe die stärkste Hemmwirkung auf die Antikörperbildung gegen bakterielles Antigen (10). Die Dosierung wird von Zenker (34) bei Nierentransplantationen mit 2,5 - 5 mg/kg pro Tag angegeben.
Wir gaben am Tag der Infektion und am darauf folgenden Tag je 10 mg/kg per os, danach an 2 Tagen je 8 mg/kg, 2 Tage je 6 mg/kg und danach während der restlichen Therapiedauer 3 mg/kg am Tag als Erhaltungsdosis. Der Antikörpertiter im Serum der auf diese Weise immunosuppressiv behandelten Tiere stieg dennoch an und war von den Titern der Tiere, die kein Azathioprin erhielten, nicht zu unterscheiden (ZELLER). Wir erhöhten deshalb die Dosis nach dem vorigen Schema auf jeweils das Doppelte und dennoch war keine Wirkung auf die Titer zu erkennen. Bei der Gruppe 8 B begannen wir deshalb mit der Gabe von Azathioprin in doppelter Dosis schon 2 Tage vor der Infektion.
Weil die Tabletten eine relativ große Menge von 100 mg Imurel^{R} enthielten, suspendierten wir je eine in 10 ml Wasser und verabreichten die umgerechnete Menge den Tieren mit Hilfe einer Spritze per os.

3. Prednisolon (Solu-Decortin-H^R)

Cortison reduziert u.a. die Antikörperbildung, es kann sie aber nicht ganz unterdrücken. Bei hyperergischen Reaktionen im Verlauf von Infektionskrankheiten wird es unter ausreichendem "Antibiotikaschutz" gegeben. HAGEMANN et al. (7) machten den Versuch, eine mögliche Antigen-Antikörperreaktion bei einer experimentellen Pyelonephritis mit Prednisolon zu beeinflussen. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß eine Kombinationstherapie von Sulfonamiden mit Prednisolon nicht in der Lage ist, die akute Pyelonephritis bei Ratten auszuheilen. Nach GUBAIDILLINA (5) wirkt Prednisolon bei Kombination mit Levomycetin bei Wundinfektionen mit Proteus und Staphylokokken hemmend auf dessen antibakterielle Aktivität. Dies beruht auf Hemmung der immunogenen Funktion des Organismus. Eine Pyelonephritis kann durch Cortison unterhalten und chronisch werden (11). Das wirksamere Prednisolon wird auch beim Provokationstest der Pyelonephritis angewandt: Nach Gaben dieses Medikamentes muß bei positivem Befund die Leukozytenzahl im Urin ansteigen. Das von uns verwandte Solu-Decortin-H^R ist ein Prednisolon-Natrium-Succinat. Wir injizierten bei den Versuchsgruppen 3 und 6 je 4 mg/kg/die, bei den Versuchsgruppen 7 und 8 je 8 mg/kg/die intramuskulär.

4. Immunserum

SANFORD et al. (26) berichten, daß bei einer vorausgegangenen aktiven oder passiven Immunisierung die experimentelle Pyelonephritis mit dem gleichen Keim geringer ist.
Das Serum zur passiven Immunisierung gewannen wir bei einer Gruppe von 5 Hasen nach folgendem Schema: Von dem Laborstamm wird eine Schrägagarkultur hergestellt und mit 3 bis 4 ccm steriler Kochsalzlösung abgeschwemmt. Danach wird verdünnt bis zur Opaleszenz. Von dieser Suspension werden am 1.Tag 0,1 ccm intravenös, dann nach jeweils 4 Tagen 0,2 ccm, 0,5 ccm und 1,0 ccm gegeben. Am 4. Tag nach der letzten Injektion wird der Antikörpertiter bestimmt. Das gewonnene Serum wird fraktioniert gereinigt. Der Antikörpertiter bei unserem

Serum betrug 1:10 240. Am Tag vor Beginn der Antibiotikabehandlung wurden den Tieren der Gruppe 5 je 5 ccm dieses Serums injiziert.

H. Sektion

Alle Versuchstiere wurden am 15. Tag mit einer Überdosis Thiopental getötet. Unter sterilen Bedingungen wurde zur Uringewinnung die Harnblase punktiert und beide Nieren herausgenommen, gewogen und halbiert. Die eine Hälfte brachten wir in einem sterilen Behälter zur späteren Keimzählung vorübergehend in den Eisschrank, die andere fixierten wir in 4%igem Formaldehyd für die mikroskopische Auswertung.

J. Bestimmung der Keimzahl im Nierengewebe

Es wurden genau 5 gr Nierengewebe abgewogen, bzw. 4 oder 3 gr, wenn die Nierenhälfte nicht so schwer war. Dieses brachten wir in ein Kolbenglas und gaben die dreifache Menge steriler Kochsalzlösung dazu. In einem Homogenisator wurde das Nierengewebe bei einer bestimmten Umdrehungszahl 3 Min. lang bearbeitet. Die entstandene Suspension wurde verdünnt und wie der Urin quantitativ bakteriologisch bestimmt.
In einem Probeversuch behandelten wir verschiedene Keimsuspensionen bei gleicher Umdrehungszahl 3 Min. lang im Homogenisator. Die danach gemessenen Keimzahlen waren stets etwas höher als die zuvor bestimmten.

K. Objektträgeragglutination

Mit dieser überprüften wir, ob der im Urin und im Nierengewebe gefundene Keim mit unserem Laborstamm übereinstimmte:
Auf einem Objektträger wird ein Tropfen eines Serums mit einem hohen Antikörpertiter gegen den Laborstamm gebracht. Dazu gibt man eine kleine Menge von den jeweiligen Bakterienkolonien. Meist kommt es dabei schon nach weniger als einer Minute zu einer starken Agglutination; andernfalls wird 3 - 4 Min. gewartet. Vor jeder Bestimmung wird die Spezifität ge-

prüft, d.h. ob das Serum auch von anderen, mindestens 5 E. coli - Stämmen aus dem Labor agglutiniert wird. Das Ergebnis war bei uns in allen Fällen negativ.

L. Erregerspezifische Antikörper im Serum

ZELLER erfaßte die Antikörper im Serum gegen den Laborstamm E.coli O:18 quantitativ mit der indirekten Hämagglutinationstechnik: Mit vorbereitetem O-Antigen der Bakterien werden Hammelerythrocyten sensibilisiert und es kommt nach Zusatz des korrespondierenden Serums zu einer Agglutination. Die verschiedenen Verdünnungsstufen werden durch den Titer ausgedrückt. Mit Hilfe dieser Technik kann man bei der akuten Pyelonephritis hohe Antikörpertiter gegen das O-Antigen des infizierenden Keimes erhalten.

M. Leukozytenzählung im Blut und Blutsenkungsgeschwindigkeit

ZELLER führte diese Untersuchungen nach den üblichen Methoden aus.

N. Makroskopische und mikroskopische Beurteilung der Nieren

Sie wurden von SCHÖLL an jeweils einer vorbereiteten Nierenhälfte vorgenommen. Der Schweregrad der Entzündung reicht nach seiner Einteilung von

0 = keine Entzündung
über + = vereinzelte Entzündungsherde
bis ++++ = makroskopisch und mikroskopisch ein Entzündungsprozess über das ganze Parenchym.

Ferner beurteilte er die Qualität der entzündlichen Veränderungen.

III. Ergebnisse

Es folgen die Resultate der Versuchsgruppen 1 - 8. Gewertet wurden die Tiere, bei denen Keime im Urin nachgewiesen wurden.

Die Ergebnisse sind in folgenden Punkten zusammengefaßt:

1. Daten der Versuchszeit
   Keiminjektion: Menge der intravenös verabreichten E.coli O:18
   Therapieangaben
2. a) Bakteriologische Untersuchung des Urins und des Nierengewebes auf E.coli O:18
   In diesen Tabellen stehen die Zehner-Logarithmen der Keimzahlen, die bei den Kontrollen am 5., 10. und 15.Tag im Urin und nach der Sektion im Nierengewebe gefunden wurden. Erfolgte ein Nachweis von Urinkeimen vor Versuchsbeginn, so wurde dieses Tier ausgeschlossen.
   b) Gewichte der dekapsulierten Nieren in Gramm (MW = Mittelwert)
3. Angaben über die Ergebnisse der Urinuntersuchung auf Eiweiß und Leukozyten
4. Verlaufstendenz der Titer der homologen Antikörper gegen den injizierten Erreger, dargestellt an einem Mittelwert (Angaben von ZELLER)
5. Ausmaß der Leukozytose und der Beschleunigung der Blutsenkungen (MW = Mittelwert, Angaben von ZELLER)
6. Körpergewicht der Kaninchen während des Versuches und Gewichtsabnahme in Gramm und Prozent des Ausgangsgewichtes (MW = Mittelwert)
7. Histologische Beurteilung nach Angaben von SCHÖLL
8. Zusammenfassung der Gruppenergebnisse
9. Anhang: Hier werden die Tiere aufgeführt, die vor Versuchsende eingingen.

Gruppe 1

Experimentelle Pyelonephritis ohne Behandlung.

Von den ursprünglich 8 Kaninchen dieser Gruppe gingen 2 am 3. und 4. Versuchstag ein, ein anderes am 10.Tag.(Nr. 8, siehe Anhang) An 2 Tieren wurde bei der Sektion eine Pyonephrose nachgewiesen.
Die übrigen 3 Kaninchen mit den Nr. 9, 630 und 83 waren nach der Operation in schlechtem Allgemeinzustand, sie fraßen wenig und nahmen an Gewicht ab. Erst gegen Ende des Versuches besserte sich ihr Befinden.

1. Versuchszeit — 9, 630: 4.3. - 18.3.67; 83: 23.5. - 6.6.67

Keiminjektion — 9, 630: $9{,}6 \times 10^8$ E. coli 0:18; 83: $6{,}3 \times 10^8$ E. coli 0:18

Therapie — keine

2. Bakteriologische Untersuchung des Urins und des Nierengewebes auf E. coli (Logarithmen der Keimzahlen) und Nierengewichte

Nr.	5.Tag	10.Tag	15.Tag	li.N.	re.N.	li.N.	re.N.
9	7	5,8	4,3	6,6	-	53,5g	13,9g
630	3,7	6,7	-	-	-	10g	9,5g
83	6	6	5,7	3,5	-	26g	9,3g
MW	5,6	6,2	3,3	3,4	-	30g	11g

3. Urinuntersuchung auf Eiweiß und Leukozyten

Eiweiß und Leukozyten wurden bei allen 3 Tieren am 5., 10. und 15. Versuchstag im Urin gefunden, bei 9 und 630 auch Leukozytenzylinder.

4. Antikörper im Serum gegen E. coli 0:18

Die Antikörpertiter stiegen im Durchschnitt von 1:80 am 1.Tag über 1:640 am 5.Tag auf 1:5120 am 10.Tag an. Der Endtiter vom 15.Tag lag eine Stufe tiefer.

5. Leukozytenwerte im Blut und BSG

Nr.	1.Tag		5.Tag		10.Tag		15.Tag	
	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG
9	7500	1/3	10400	14/35	15200	24/55	15800	7/18
630	9100	-	13200	-	22500	-	16000	3/17
83	10500	0/2	12000	9/18	7000	2/3	8900	0/1
MW	9000	1/3	11900	12/27	14900	13/29	13600	3/12

6. Körpergewicht der Kaninchen

Nr.	1.Tag	5.Tag	10.Tag	15.Tag	Gewichtsabnahme
9	3960g	3430g	3530g	3350g	610g = 15,4%
630	2740g	2430g	2260g	2170g	570g = 20,4%
83	3100g	2770g	2840g	2770g	330g = 10,6%
MW	3260g	2880g	2880g	2760g	500g = 15,5%

7. Histologische Beurteilung der Nieren

An den rechten Nieren aller Tiere kann kein wesentlicher pathologischer Befund erhoben werden.
Die linken, präparativ durch temporäre Ureterligatur vorgeschädigten Nieren zeigen dagegen eine unterschiedlich starke, meist sehr ausgeprägte interstitielle Entzündung mit Organvergrößerung. Die entzündlichen Infiltrate sind überwiegend in der Rindenregion lokalisiert und bestehen im wesentlichen aus Lymphozyten und eosinophilen Leukozyten. Bei einem Teil der untersuchten Nieren (9, 630) sind anämische Rindennekrosen mit demarkierender Entzündung oder Abszessbildung nachweisbar. Die Glomerula zeigen häufig eine konzentrische Fibrose der Bowmanschen Kapsel. Im Entzündungsgebiet besteht bereits eine mehr oder minder stark ausgeprägte interstitielle Fibrose, die Harnkanälchen sind hier häufig atrophisch oder, besonders in den Randabschnitten, auch ektatisch und enthalten z.T. Leukozytenzylinder. Bei dem Tier Nr. 9 ist eine beginnende Papillennekrose nachzuweisen. Die beschriebenen entzündlichen Nierenveränderungen sind bei 8, 9 und 630 als schwer (+++ - ++++), bei 83 nur als gering und umschrieben (+) zu bezeichnen.

8. Zusammenfassung

Der Verlauf einer unbehandelten Pyelonephritis läßt sich bei den gewerteten 3 Kaninchen folgendermaßen darstellen :
Die Urinkeimzahlen fielen bis zum Versuchsende ab, bei 630 auf Null. In den linken Nieren der Kaninchen 9 und 83, die infizierte Urine hatten, wurden E. coli nachgewiesen. Die Antikörpertiter stiegen bis zum 10.Tag rasch an und fielen danach leicht ab. Bei 2 der 3 Tiere (9, 630) kam es zu einer ausgeprägten Leukozytose. Die Blutsenkungen waren mäßig stark beschleunigt und gegen Ende nahezu normal. An Körpergewicht verloren die Tiere zwischen 10 und 20%. Die Gewichte der linken Nieren waren bei 9 und 630 dreimal so hoch wie die der rechten, während beide Nieren von 83 gleich viel wogen.
Es fiel auf, daß die Entzündung bei 83 nur gering und umschrieben war, obwohl hohe Urin- und Nierenkeimzahlen gefunden gefunden worden waren, während bei 630 mit sterilem Endurin und keimfreier Niere die Entzündung als sehr schwer bezeichnet wurde.

9. Anhang

Das Kaninchen Nr. 8 ging am 10.Versuchstag ein und wurde bei der bisherigen Auswertung nicht berücksichtigt. Es hatte am 5.Tag eine Urinkeimzahl von 5 x 10^6/ml. Die entzündlichen Veränderungen waren sehr ausgeprägt (+++).

Gruppe 2

Therapie einer experimentellen Pyelonephritis mit Chloramphenicol.

Die 5 Kaninchen dieser Gruppe hatten die Nr. 11, 12, 13, 14 und 15. Sie erholten sich nach der Operation und Infektion nur langsam von ihrem schlechten Zustand. Erst gegen Ende des Versuches waren sie wieder munter und fraßen gut.

1. Versuchszeit 6.3.- 20.3.67

   Keiminjektion 7 x 10^8 E. coli O:18

   Therapie 6.- 12.Versuchstag : 50 mg Chloramphenicol / kg / die.

2. Bakteriologische Untersuchung des Urins und des Nierengewebes auf E. coli O:18 (Logarithmen der Keimzahlen) und Nierengewichte

Nr.	5.Tag	10.Tag	15.Tag	li.N.	re.N.	li.N.	re.N.
11	6,3	5	-	-	-	18g	7,5g
12	6,5	3,3	-	-	-	23,5g	12g
13	5	-	-	-	-	24g	9,2g
14	5	-	-	-	-	57,5g	8g
15	6	3,3	kein U.	6	-	13g	8g
MW	5,8	2,3	-	1,2	-	27,9g	9g

3. Urinuntersuchung auf Eiweiß und Leukozyten

Diese Untersuchungen waren bei allen 5 Tieren ab dem 5.Tag positiv. Bei 12, 13, 14 und 15 fanden sich auch Leukozytenzylinder.

4. Antikörper im Serum gegen E. coli O:18

Die Antikörpertiter stiegen im Durchschnitt von 1:20 am 1.Tag über 1:160 am 5.Tag und 1:2560 am 10.Tag auf einen Endwert von 1:10240 an.

5. Leukozytenwerte im Blut und BSG

Nr.	1.Tag		5.Tag		10.Tag		15.Tag	
	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG
11	6100	1/4	12500	25/35	26100	60/110	9600	4/10
12	5000	2/3	18600	38/85	15900	58/75	16800	2/4
13	8100	2/4	21100	24/78	20300	18/48	13100	2/3
14	8700	1/2	11000	13/38	26400	23/49	22900	9/24
15	4400	1/3	7100	39/89	17700	115/140	13000	-
MW	7500	1/3	14100	28/65	21300	55/84	15100	4/10

6. Körpergewicht der Kaninchen

Nr.	1.Tag	5.Tag	10.Tag	15.Tag	Gewichtsabnahme
11	2360g	2120g	1720g	1820g	540g = 22,9%
12	2650g	2350g	2140g	2000g	650g = 24,6%
13	2100g	1850g	1770g	1820g	280g = 13,4%
14	2170g	2000g	1760g	1810g	360g = 16,6%
15	2550g	2280g	2020g	1730g	830g = 32,0%
MW	2370g	2120g	2010g	1840g	530g = 21,9%

7. Histologische Beurteilung

Histologisch zeigen die rechten Nieren der Gruppe II bei den Tieren Nr.12, 13 und 14 geringe fleckförmige, vorwiegend rundzellige interstitielle Infiltrate, besonders an der Mark-Rindengrenze und in der Rindenregion, z.T. jedoch auch im Schleimhautbindegewebe des Nierenbeckens. Die rechten Nieren der beiden anderen Tiere dieser Gruppe sind unauffällig.

In der vorgeschädigten linken Niere kann ausnahmslos bei jedem Tier dieser Gruppe eine meist schwere interstitielle Entzündung nachgewiesen werden. Der Entzündungsprozeß besteht aus lymphozytären und leukozytären Infiltraten, die herdförmig zur Destruktion von Harnkanälchen und stellenweise auch von Glomerula geführt haben. Daneben findet man auch unterschiedlich große Abszedierungen meist in der Rindenregion und Papillennekrosen, sowie zahlreiche Leukozytenzylinder in den Tubuluslichtungen und eine bereits mehr oder minder stark ausgeprägte interstitielle Fibrose. Schließlich sind immer wieder eigenartige kleine tuberkuloide Granulome nachweisbar, ähnlich denen, wie sie nach Cortisonbehandlung beschrieben wurden. Derartige Granulome fehlen lediglich bei Tier Nr.15, bei dem entzündliche Veränderungen insgesamt deutlich weniger stark ausgeprägt sind als bei den übrigen Tieren dieser Gruppe. Am Rand der destruierenden Entzündungsprozesse fallen häufig ektatische Harnkanälchen auf. Der Grad der Entzündung ist als schwer zu bezeichnen (++++ und +++; bei Nr.15 dagegen nur ++).

8. Zusammenfassung

Unter der Chloramphenicoltherapie sanken die Urinkeimzahlen rasch ab. Am Versuchsende waren bei 4 der 5 Kaninchen Urine und Nieren steril. Nur bei Tier Nr.15 fanden sich in der linken Niere 10^6 Keime/g, ein Urin konnte nicht gewonnen werden. Die Antikörper zeigten einen Anstieg auf einen Endtiter von 1:10240. Bei allen Tieren gab es eine besonders am 10.Tag sehr ausgeprägte Leukozytose. Die Senkungen waren am 5. und 10.Tag stark beschleunigt, am Ende aber nahezu normal. Der Gewichtsverlust war zum Teil sehr hoch. Die Gewichte der linken Nieren lagen bei 4 der 5 Tiere um 10% des Körpergewichtes und waren ungefähr doppelt so hoch wie die der rechten. Die linke Niere von Nr.14 wog 7mal soviel wie die rechte; das Nierenbecken war sehr stark gestaut.

Der Grad der Entzündung wurde trotz des in den sinkenden Urinkeimzahlen sichtbaren Therapieergebnisses bei 4 der 5 Nieren als schwer bezeichnet. Nur bei Kaninchen 15 als leichter, obwohl gerade in dessen Niere als einziger eine sehr hohe Keimmenge nachgewiesen wurde.

Gruppe 3

Therapie einer experimentellen Pyelonephritis mit Prednisolon und Chlorampehnicol

Die 5 Kaninchen hatten die Nummern 438, 481, 631, 16 und 17. Das Tier Nr.17 ging am 9.Versuchstag ein (s.Anhang). Bei den anderen besserte sich nach anfänglich schlechtem Befinden der Allgemeinzustand schnell und sie fraßen gut. Gegen Ende des Versuches waren sie munter.

1. Versuchszeit 9.3. - 23.3.67
   Keiminjektion $15x10^8$ E.coli O:18
   Therapie 5.-12.Versuchstag 4 mg Prednisolon/kg/die
   6.-12.Versuchstag 50 mg Chloramphenicol/kg/die

2. Bakteriologische Untersuchung des Urins und des Nierengewebes auf E.coli (Logarithmen der Keimzahlen) und Nierengewichte

Nr.	5.Tag	10.Tag	15.Tag	li.N.	re.N.	li.N.	re.N.
438	6,8	4	5,8	4,7	4,5	27g	13,5g
481	7	-	5,5	-	-	37g	13g
631	7	4,3	5,9	5,3	-	24g	11g
16	4,8	-	4,9	3,9	-	25,5g	14g
MW	6,4	2,1	5,4	3,5	1,1	28,4g	13g

3. Urinuntersuchung auf Eiweiß und Leukozyten

Ab dem 5.Tag wurden bei allen Tieren im Urin Eiweiß und Leukozyten nachgewiesen, bei 431, 631 und 16 auch Leukozytenzylinder.

4. Antikörper im Serum gegen E.coli O:18

Die Titer stiegen im Mittel von 1:40 am 1.Tag über 1:320 am 5.Tag auf einen Wert zwischen 1:10240 und 1:20480 am 10.Tag an. In dieser Höhe blieben sie auch am 15.Tag.

5. Leukozytenwerte im Blut und BSG

Nr.	1.Tag		5.Tag		10.Tag		15.Tag	
	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG
438	9300	2/3	13700	45/83	8600	110/120	13400	-
481	8400	2/4	8500	50/88	12100	110/122	17000	2/5
16	8000	1/2	13200	27/50	19600	24/32	14600	-
631	9400	1/2	6800	40/85	20700	40/48	12600	-
MW	8600	1/2	10600	42/81	15200	71/81	14500	-

6. Körpergewicht der Kaninchen

Nr.	1.Tag	5.Tag	10.Tag	15.Tag	Gewichtsabnahme
438	3550g	3100g	3130g	3300g	250g = 7,1%
481	3470g	3200g	3170g	3120g	350g =10,1%
631	2960g	2500g	2730g	2660g	300g =10,1%
16	2610g	2140g	2330g	2320g	290g = 9,0%
MW	3154g	2740g	2840g	2850g	300g = 9,1%

7. Histologische Untersuchung

Die histologische Untersuchung ergibt bei den rechten Nieren durchweg einen als normal zu bezeichnenden Befund.

In den präparativ vorgeschädigten linken Nieren ist eine meist deutlich ausgeprägte interstitielle Entzündung nachweisbar, die in ihrer Qualität derjenigen entspricht, wie sie bereits für die Gruppe II beschrieben wurde. Papillennekrosen finden sich zwar nur bei 2 Tieren (Nr.17 und Nr. 481), dagegen sind sowohl herdförmige und radiär streifige Abszesse und Leukozytenzylinder bei allen Tieren vorhanden. Tuberkuloide Granulome findet man lediglich bei den Tieren Nr.438 und 631. Die interstitielle Fibrose ist mit Ausnahme von Tier Nr.17 bei den übrigen deutlich ausgeprägt. Insgesamt gesehen erscheint die entzündliche Reaktion in dieser Gruppe etwas weniger stark ausgeprägt als in Gruppe II; sie ist als ++ bis +++ zu bezeichnen, lediglich das Tier Nr.481 weist eine sehr schwere (++++) interstitielle Entzündung der linken Niere auf.

8. Zusammenfassung

Während der Therapie mit Chloramphenicol und Prednisolon sanken die Urinkeimzahlen bei allen Tieren vom 5. bis zum 10.Tag ab, bei 2 Kaninchen auf Null (481 und 16). Nach Absetzen beider Medikamente kam es bei allen zu einer starken Zunahme der Keimzahlen. Die linken Nieren waren mit einer Ausnahme (481) keimhaltig. Bei diesem Tier wurden aber Keime im Urin festgestellt, die aus der nur histologisch untersuchten Nierenhälfte stammen könnten. Eine rechte Niere war infiziert (438). Die Antikörper nahmen trotz der Corticoidtherapie zu. Die Leukozytenwerte waren am 10. und 15.Tag hoch. Zum Teil sehr stark beschleunigt waren die Senkungen vom 5. und 10.Tag. Von den Schlußwerten besitzen wir nur einen, und er ist normal. Der Gewichtsverlust war mit 7 - 10% des Ausgangsgewichtes gering.

Die linken Nieren wogen 2 bis 3mal soviel wie die rechten. Insgesamt erschien die Entzündung in dieser Gruppe etwas weniger stark ausgeprägt als in der Gruppe 2, nur bei dem Tier 481 fand sich eine sehr schwere entzündliche Reaktion. Eine spezifische Wirkung des Prednisolons auf die Qualität der Entzündung konnte nicht beobachtet werden.

9. Anhang

Das Tier Nr.17 war mit nur 2000 g zu Versuchsbeginn gegenüber den anderen leichter und auch jünger. Es magerte während des Experimentes rasch ab und ging am 9.Versuchstag mit einem Gewicht von 1220 g ein.
Am 5.Tag wurden bei ihm 3×10^6, am 9.Tag 4×10^4 Keime/ml Urin nachgewiesen. Histologisch wurde die Entzündung als schwer (+++) bezeichnet.

Gruppe 4

Therapie einer experimentellen Pyelonephritis mit Azathioprin und Chloramphenicol

Diese Gruppe umfaßte ursprünglich 10 Kaninchen. 4 Tiere gingen vorzeitig ein (27, 34, 35, 37). Die übrigen 6 Tiere hatten die Nr.18, 29, 26, 28, 36 und 38. Sie machten während des ganzen Versuches einen schwerkranken Eindruck, der auch unter den Chloramphenicolgaben nicht wich: Sie fraßen wenig, magerten rasch ab und waren zum Teil auf den Hinterbeinen lahm. Am Versuchsende waren alle sehr schwach.

1. Versuchszeit	18, 19, 26 u.28	14.3. - 28.3.67	
	36 u.38	10.4. - 24.4.67	
Keiminjektion	18, 19, 26 u.28	6×10^8	E.coli 0:18
	36 u.38	160×10^8	E.coli 0:18

Therapie
2.+3.Tag 10 mg Azathioprin/kg
4.+5.Tag 8 mg Azathioprin/kg
6.+7.Tag 6 mg Azathioprin/kg + 50 mg Chloramphenicol/kg
8.+9.Tag 4 mg Azathioprin/kg + 50 mg Chloramphenicol/kg
10.-12.Tag 3 mg Azathioprin/kg + 50 mg Chloramphenicol/kg

2. Bakteriologische Untersuchung des Urins und des Nierengewebes auf E. coli 0:18 (Logarithmen der Keimzahlen) und Nierengewichte

Nr.	5.Tag	10.Tag	15.Tag	li.N.	re.N.	li.N.	re.N.
18	6,3	4,6	3,9	5,6	3	27g	8g
19	7,5	-	4,8	5,6	-	23g	13g
26	6	-	6,3	6,3	3,9	24g	11g
28	7,5	4,3	3,6	4,3	-	27g	14g
38	6,3	5	-	4	-	23g	11g
MW	6,5	3	3,1	5,1	1,8	28g	11g

3. Urinuntersuchung auf Eiweiß und Leukozyten

Ab dem 5.Tag fanden wir bei allen 6 Kaninchen Eiweiß und vermehrt Leukozyten, bei 18, 19, 28 und 36 auch Leukozylinder.

4. Antikörper im Serum gegen E.coli 0:18

Die Antikörpertiter stiegen im Durchschnitt von 1:20 am 1. über 1:1280 am 5. auf einen Wert bei 1:10240 am 10.Tag an. Am Ende lagen sie etwas unter 1:20480.

5.Leukozytenwerte im Blut und BSG

Nr.	1.Tag		5.Tag		10.Tag		15.Tag	
	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG
18	6100	1/3	4200	75/98	16200	130/139	5300	8/18
19	8600	1/2	4900	20/36	16300	30/39	10300	2/4
26	5800	1/3	7000	71/102	7300	100/143	2900	70/105
28	5000	2/5	5200	35/59	10900	38/42	10200	2/3
36	4800	1/2	3800	19/42	4300	56/69	5300	3/6
MW	5800	1/3	5600	41/66	12800	65/82	7500	16/25

6. Körpergewicht der Kaninchen

Nr.	1.Tag	5.Tag	10.Tag	15.Tag	Gewichtsabnahme
18	3420g	2800g	2200g	1940g	1480g = 43,0%
19	3850g	3310g	3360g	3220g	630g = 16,4%
26	3850g	3050g	2820g	2700g	1150g = 30,0%
28	3200g	2730g	2700g	2730g	480g = 15,0%
36	2780g	2360g	2000g	1830g	950g = 34,0%
38	2930g	2690g	2420g	2350g	580g = 20,0%
MW	3340g	2820g	2600g	2460g	880g = 27,4%

7. Histologische Beurteilung

Bei der Gruppe IV findet man histologisch an der rechten Niere lediglich bei Tier Nr.35 einen auffallenden Befund. Diese Niere zeigt an der Mark-Rindengrenze eine starke Blutfülle und fleckförmige Blutungen in der Nierenrinde. Fast alle Glomerulumkapillaren enthalten massive Fibrinthromben. Daneben findet man in der Rinde abszessartige Infiltrate und frische Hauptstücknekrosen. Dieser Befund entspricht dem bei einem Shwartzman-Sanarelli-Phänomen. Die vorgeschädigten linken Nieren weisen auch in dieser Gruppe die bereits bei den vorangegangenen Gruppen beschriebene unterschiedlich stark ausgeprägte interstitielle Entzündung mit lymphozytären und aus eosinophilen Leukozyten bestehenden Infiltraten auf. Abszesse, Leukozytenzylinder und Paillennekrosen sind in fast allen Nieren vorhanden. In zwei Nieren (Tier Nr.26 und Nr.28) finden sich wiederum kleine tuberkuloide Granulome. Die interstitielle Fibrose im Entzündungsgebiet ist in allen Nieren am 15.Tag meist deutlich nachweisbar. Sie fehlt lediglich bei den zwischen dem 5. und 7. Versuchstag gestorbenen Tieren (Nr.27, 35 und 37). Das Ausmaß der Entzündung in den linken Nieren ist im wesentlichen mit +++ oder ++++, bei 2 Tieren (Nr.19 und 35) nur mit ++ zu bezeichnen.

8. Zusammenfassung

Bei der Kontrolluntersuchung am 5.Tag hatten alle 6 Tiere hohe Urinkeimwerte. Sie sanken unter den Antibiotikagaben bis zum 10.Tag ab, bei 2 auf Null (19, 26). Am 15.Tag hatten diese beiden Tiere wieder sehr viele Keime im Urin, bei 18 und 28 blieben die Werte ungefähr gleich hoch, und bei 36 und 38 wurden die Urine steril. Alle linken Nieren wiesen Keimmengen zwischen 10^4 und 10^6/g auf, auch die der Kaninchen mit sterilem Urin (36 u. 38). Bei 3 Tieren (18, 26 u. 36) waren auch die rechten Nieren keimhaltig, histologisch aber unauffällig (Verunreinigung) (?)
Auch unter der immunosuppressiven Behandlung stiegen die Antikörpertiter der Kaninchen 18, 19, 26 und 28 bis zum Ende auf 1:20480 an, bei 36 und 38 fielen sie nach anfäng-

lichem Anstieg auf 1:10240 und eine Stufe. Die Leukozyten verhielten sich sehr unterschiedlich, auffällig war das starke Ansteigen und Aufallen der Werte, nur bei 36 blieben diese niedrig. Die Senkungen waren zum Teil sehr stark beschleunigt, am Ende aber mit einer Ausnahme (26) nahezu normal. 4 der 6 Tiere nahmen sehr viel an Gewicht ab. Die linken Nieren wogen 2 bis 4mal so viel wie die rechten. Die entzündlichen Veränderungen in den linken Nieren wurden bei 5 Tieren als schwer beurteilt, bei einem leichter (19).
Bei dieser Gruppe war die starke Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes der Tiere sehr auffällig.

9. Anhang

3 Tiere aus der Gruppe, in der auch die Kaninchen 36 und 38 waren, gingen zwischen dem 4. und 6. Tag unter schweren Allgemeinerscheinungen ein (34, 35 und 37). Wir führten dies auf die sehr hohe Keimzahl, mit der die Tiere infiziert wurden, zurück. Sie wiesen ähnliche entzündliche Erscheinungen auf wie die übrigen, lediglich eine Fibrose fehlte.

Gruppe 5

Therapie einer experimentellen Pyelonephritis mit einer einmaligen Injektion von Ummunserum und mit Chloramphenicol

Dieser Gruppe gehörten 8 Kaninchen an. 2 Tiere mit den Nr.87 und 88 hatten während des ganzen Versuches einen sterilen Urin, eines davon hatte aber Keime im linken Nierengewebe(87) und die linken Nieren von beiden wiesen pyelonephritische Veränderungen auf. Das Tier Nr.50 ging am 9. Versuchstag mit den Symptomen eines Ileus ein (87, 88 und 50 s.Anhang).
Die übrigen 5 Kaninchen hatten die Nr.29, 31, 32, 33 und 86. Sie erholten sich nach der Operation schnell und fraßen gut. Am Versuchsende machten alle einen munteren Eindruck.

1. Versuchszeit	29, 31, 32, 33 86	$\frac{6.4.}{28.3.} = \frac{29.4.67}{6.6.67}$
Keiminjektion	29, 31, 32, 33	5×10^8 E.coli O:18
	86	$6{,}3 \times 10^8$ E.coli O:18
Therapie	5.Versuchstag:	5 ml Immunserum mit einem Antikörpertiter von 1:10240 gegen E.coli O:18
	6. - 12. Tag:	50 mg Chloramphenicol/kg/die

2. Bakteriologische Untersuchung des Urins und des Nierengewebes auf E. coli (Logarithmen der Keimzahlen) und Nierengewichte

Nr.	5.Tag	10.Tag	15.Tag	li.N.	re.N.	li.N.	re.N.
29	7	3,7	-	4,3	-	49,5g	14g
31	4,7	-	-	4,5	-	49g	10g
32	5,8	-	-	-	-	70g	12g
33	6,5	3	-	4	-	50,5g	12g
86	5,7	-	-	3,5	-	15g	9g
MW	5,9	1,3	-	3,3	-	47g	11g

3. Urinuntersuchung auf Eiweiß und Leukozyten

Bei den Kontrollen am 5., 10. und 15. Tag wurden bei allen Tieren Eiweiß und vermehrt Leukozyten nachgewiesen, bei 31, 32 und 33 auch Leukozytenzylinder.

4. Antikörper im Serum gegen E.coli 0:18

Die Titer lagen am Anfang schon zwischen 1:80 und 1:160. Sie stiegen dann im Mittel über 1:320 am 5. auf 1:10240 bis 1:20480 am 10.Tag an. In dieser Höhe blieben sie auch am 15. Tag.

5. Leukozytenwerte im Blut und BSG.

Nr.	1.Tag		5.Tag		10.Tag		15.Tag	
	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG
29	7000	2/3	12300	23/45	15500	14/33	10500	2/4
31	8500	1/2	6900	35/67	8600	21/54	12000	2/3
32	5000	1/3	5300	38/70	24500	23/58	13300	2/3
33	6600	2/3	5400	80/121	16100	78/131	12100	15/35
86	8600	1/2	10300	29/60	15000	2/3	8500	2/5
MW	7100	1/2	8100	41/74	16000	28/56	11300	5/10

6. Körpergewicht der Kaninchen

Nr.	1.Tag	5.Tag	10.Tag	15.Tag	Gewichtsabnahme
29	3800g	3360g	3300g	3130g	670g = 17,6%
31	3850g	3410g	3200g	3180g	670g = 17,4%
32	3600g	3180g	3010g	2870g	730g = 20,0%
33	3080g	2630g	2600g	2640g	440g = 14,3%
86	2370g	2180g	2140g	2130g	240g = 10,1%
MW	3340g	2950g	2850g	2790g	550g = 16,0%

7. Histologische Beurteilung

Die histologische Untersuchung der Nieren der Gruppe V ergibt für die rechten Nieren einen im wesentlichen unauffälligen Befund. Lediglich bei den Tieren Nr.50 und 88 finden sich geringe fleckförmige oder streifige interstitielle Rundzellinfiltrate, in der Rindenregion z.T. mit Ektasie angrenzender Harnkanälchen.
Die linken Nieren zeigen dagegen eine schwere interstitielle rundzellige und leukozytäre Entzündung mit Abszessbildungen, Leukozytenzylindern in den Harnkanälchenlichtungen, kompressiven Glomerulumveränderungen, Papillennekrosen und z.T. perifokaler Ektasie erhaltener Tubuli. Vereinzelt liegen wiederum tuberkuloide Granulome vor. Die interstitielle Fibrose im Entzündungsgebiet ist in allen linken Nieren deutlich ausgeprägt. Die histologisch nachweisbaren Veränderungen zeigen somit ein ausgesprochen buntes Bild und entsprechen im wesentlichen denen der schon beschriebenen Gruppen. Der Schweregrad der Entzündung in den linken Nieren schwankt zwischen +++ und ++++.

8. Zusammenfassung

Die Urinkeimzahlen vom 5. Tag lagen bei 10^6/ml. Die antibiotische Therapie bewirkte ein rasches Absinken: bei 3 Tieren (31, 32, 86) wurde der Urin am 10.Tag, bei den beiden übrigen (29, 33) am Ende steril. Auffällig war der Unterschied zwischen den Urin- und Nierenbefunden, denn bei 4 der 5 Tiere wurden E.coli im Nierengewebe nachgewiesen (29,31,33,86).
Die Antikörpertiter stiegen kontinuierlich bis zum 10.Tag auf Werte zwischen 1:10240 und 1:20480 an und blieben in dieser Höhe. Das am 5.Tag gegebene Immunserum beeinflußte diesen Verlauf nicht. Die Leukozytose war bei den meisten nicht sehr ausgeprägt. Die Senkungen waren mäßig bis stark beschleunigt und am Ende mit einer Ausnahme (33) normal; dieser hatte schon zuvor die höchsten Werte. Der Gewichtsverlust lag zwischen 10 und 20% des Körpergewichtes.
Die Entzündung wurde bei allen als schwer (+++ bis ++++) bezeichnet, d.h. nur noch wenig funktionsfähiges Parenchym war übrig geblieben. Dies war umso überraschender, weil die Urinkeimzahlen unter der Therapie schnell zurückgingen.

9. Anhang

Bei der bisherigen Auswertung wurden die Tiere 50, 87 und 88 nicht berücksichtigt. Kaninchen Nr.50 ging am 9. Versuchstag ein. Bei der Sektion ergab sich eine Darmeinklemmung im Operationsgebiet. Am 5.Tag hatte es 10^7 und am 10.Tag $2x10^5$ E. coli im ml Urin. Der histologische Befund ergab eine starke Entzündung (+++). Die Tiere 87 und 88 hatten während des ganzen Versuches keine Keime im Urin. Bei 87 fanden sich jedoch 10^4 Keime/g in der linken Niere. Beide Tiere hatten massive entzündliche Veränderungen in den betroffenen Nieren. Auch Titer, Senkungen und Leukozytenzahlen waren denen der übrigen Tiere ähnlich.

Gruppe 6

Therapie einer experimentellen Pyelonephritis mit Azathioprin, Prednisolon und Chloramphenicol

In dieser Gruppe waren 7 Kaninchen. Bei 2 Tieren ging die Entzündung nicht an (42,75). Die übrigen 5 hatten die Nr. 39,40, 41, 43 und 76. Sie waren nach der Operation auffällig wenig geschwächt und erholten sich unter der Therapie rasch. Am Ende waren alle munter und fraßen gut.

1. Versuchszeit 39,40,41 und 43 11.4. - 25.4.67
76 19.4. - 3.5.67

Keiminjektion 39,40,41 und 43 19×10^8 E.coli O:18
76 7×10^8 E.coli O:18

Therapie
2.u.3.Tag 10 mg Azathioprin/kg
4.Tag 8 mg Azathioprin/kg
5.Tag 8 mg Azathioprin/kg+4 mg Prednisolon/kg
6.u.7.Tag 6 mg Azathioprin/kg+4 mg Prednisolon/kg + 50 mg Chloramphenicol/kg
8.u.9.Tag 4 mg Azathioprin/kg+4 mg Prednisolon/kg + 50 mg Chloramphenicol/kg
10.-12.Tag 3 mg Azathioprin/kg+4 mg Prednisolon/kg + 50 mg Chloramphenicol/kg

2. Bakteriologische Untersuchung des Urins und des Nierengewebes auf E.coli (Logarithmen der Keimzahlen) und Nierengewichte

Nr.	5.Tag	10.Tag	15.Tag	li.N.	re.N.	li.N.	re.N.
39	5,6	6,3	6	6	3,7	27g	9g
40	4,5	6	6	5,8	3,5	29g	14g
41	-	3,5	4,3	5,9	3	19g	11g
43	7	3,3	3	3,3	-	10g	9g
76	4	4,8	5	5	-	20g	11g
MW	4,2	4,8	4,9	5,2	2	23g	11g

3. Urinuntersuchung auf Eiweiß und Leukozyten

Bei allen 5 Kaninchen wurden ab dem 5.Tag Eiweiß und vermehrt Leukozyten gefunden. Am 15.Tag wurden bei 39, 41 und 76 auch Leukozytenzylinder nachgewiesen.

4. Antikörper im Serum gegen E.coli O:18

Die Titer stiegen im Durchschnitt von 1:40 am 1.Tag auf 1:320 am 5.Tag und waren am 10.Tag etwas unterhalb von 1:10240. Am Ende lagen sie über 1:10240.

5. Leukozytenwerte im Blut und BSG

Nr.	1.Tag		5.Tag		10.Tag		15.Tag	
	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG
39	7700	3/8	6400	46/90	5400	54/87	3400	14/29
40	6400	1/2	3200	32/91	9000	120/138	2900	12/29
41	8400	2/5	6800	24/40	6000	25/48	11200	18/37
43	8000	2/4	6000	9/23	5100	9/15	12100	1/3
76	6200	1/3	6300	88/122	8300	14/18	9200	9/21
MW	7300	2/5	5700	40/73	6800	45/63	7800	11/24

6. Körpergewicht der Kaninchen

Nr.	1.Tag	5.Tag	10.Tag	15.Tag	Gewichtsabnahme
39	2870g	2370g	2250g	2060g	810g = 28,0%
40	3100g	2620g	2710g	2530g	570g = 18,4%
41	3300g	2780g	3050g	2680g	620g = 18,8%
43	2300g	2160g	2120g	2100g	200g = 8,7%
76	2410g	2070g	2080g	2040g	370g = 15,3%
MW	2800g	2400g	2450g	2280g	520g = 18,1%

7. Histologische Beurteilung

Bei der histologischen Untersuchung dieser Gruppe VI findet man an den rechten Nieren meist keine Besonderheiten mit Ausnahme von Tier Nr.40, bei dem die rechte Niere an der Mark-Rindengrenze geringe lymphohistiozytäre interstitielle Infiltrate und subkapsulär fleckförmige Tubulusepithelverkalkungen aufweist, und von Tier Nr.41, bei dem einzelne Kapillarschlingen der Glomerula der rechten Niere fibrinoidnekrotisch sind, die Glomerulumkapillaren vereinzelt Fibrinpräzipitate und die Harnkanälchen z.T. Haemoglobin oder Erythrozytenzylinder enthalten. Die präparativ vorgeschädigten linken Nieren zeigen insofern eine Besonderheit, als hier bei einem Tier dieser Gruppe (43) an dem histologisch untersuchten Gewebsmaterial praktisch keine entzündlichen Reaktionen feststellbar sind. Es finden sich lediglich herdförmige Tubulusdilatationen. Bei den übrigen Tieren entspricht der interstitielle Entzündungsprozeß in seiner Qualität dem schon bei den anderen Gruppen beschriebenen und ist im Schweregrad durchschnittlich mit +++ zu bewerten.

8. Zusammenfassung

4 der 5 Tiere hatten am 5.Tag zwischen 10^4 und 10^7 E.coli im ml Urin. Bei 41 war er steril, am 10.Tag aber ebenfalls keimhaltig. Bei 3 der 4 übrigen Tiere stiegen die Keimzahlen an, bei 43 fielen sie ab. Am 15.Tag waren die Werte ungefähr gleich hoch wie am 10.Tag.
Die Keimzahlen in den linken Nieren lagen in ähnlichen Bereichen wie die der letzten Urinuntersuchung: bei 10^5/g. Hier bestand eine gute Übereinstimmung beider Untersuchungsergebnisse. 3 der rechten Nieren sind ebenfalls infiziert (39,40,41).
Obwohl die Tiere immunosuppressiv behandelt wurden, stiegen die Antikörpertiter bis zum 10.Tag auf beinahe 1 : 10240 an und blieben in dieser Höhe. Die Leukozytenwerte waren im allgemeinen unter 9000/mm^3, nur bei 41 und 43 ist der Endwert über 10000. Mäßig bis stark beschleunigt waren die Senkungen; bei 43 waren sie wenig erhöht und am Ende normal. 4 der 5 Tiere verloren zwischen 15 und 28% an Gewicht. Eine Ausnahme bildete wieder die Nr.43.
Die linken Nieren wogen ungefähr 2 bis 3mal so viel wie die rechten, nur bei 43 genau so viel. Bei allen, mit Ausnahme der von 43, war die Entzündung in den linken Nieren sehr ausgeprägt (+++ bis ++++).
Auffällig ist das Tier Nr.43: Trotz der Keimzahlen im Urin und in der linken Niere fand sich praktisch keine pathologische Veränderung in dieser Niere. Die BSG war immer nur wenig erhöht und der Gewichtsverlust gering. Es wäre möglich, daß die histologischen Veränderungen nur in der Nierenhälfte gewesen waren, die bakteriologisch untersucht wurde. Diese könnten dann nur sehr umschrieben gewesen sein.
Im übrigen war die Wirkung des Antibiotikums kaum noch zu bemerken, so stark wurde die Widerstandskraft des Organismus durch die immunosuppressive Behandlung herabgesetzt: Die Keimzahlen blieben ungefähr gleich hoch. Azathioprin und Prednisolon konnten die Antikörperausschwemmung nicht hemmen, aber an der Leukozytendepression ließ sich ihre Wirkung erkennen. Der hohe Gewichtsverlust wurde durch Prednisolon nicht verhindert.

Gruppe 7

Therapie mit Azathioprin, Prednisolon und Chloramphenicol

Von den 6 Kaninchen dieser Gruppe ging die Entzündung bei einem nicht an (82), die 5 übrigen hatten die Nr.77, 78, 79, 80 und 81.3 bis 4 Tage nach der Operation erholten sich die Tiere und nahmen an Gewicht wieder zu. Gegen Ende des Versuches waren alle munter und fraßen gut.

1. Versuchszeit 28.4. - 12.5.67

Keiminjektion $2{,}5 \times 10^8$ E.coli O:18

Therapie

2. u. 3.Tag	20 mg Azathioprin/kg
4.Tag	16 mg Azathioprin/kg
5.Tag	16 mg Azathioprin/kg + 8 mg Prednisolon/kg + 50 mg Chloramphenicol/kg
6. u. 7.Tag	12 mg Azathioprin/kg + 8 mg Prednisolon/kg + 50 mg Chloramphenicol/kg
8. u. 9.Tag	8 mg Azathioprin/kg + 8 mg Prednisolon/kg + 50 mg Chloramphenicol/kg
10. - 12.Tag	6 mg Azathioprin/kg + 8 mg Prednisolon/kg + 50 mg Chloramphenicol/kg

2. Bakteriologische Untersuchung des Urins und des Nierengewebes auf E.coli (Logarithmen der Keimzahlen) und Nierengewichte

Nr.	5.Tag	10.Tag	15.Tag	li.N.	re.N.	li.N.	re.N.
77	3	-	-	5,3	-	22g	8g
78	4,3	4,8	3,7	4,8	-	18g	9g
79	6	5,7	6	5,3	-	30g	11g
80	6,3	5,8	5,7	5,7	-	11g	9g
81	5,8	4,7	6	5,3	-	26g	11g
MW	5,1	4,2	4,3	5,3	-	21g	9,7g

3. Urinuntersuchung auf Eiweiß und Leukozyten

Diese Untersuchungen ergaben ab dem 5.Tag bei allen Tieren einen Eiweiß- und erhöhten Leukozytengehalt. Zylinder wurden bei allen gefunden.

4. Antikörper im Serum gegen E. coli O:18

Die Titer stiegen im Durchschnitt von 1:80 am 1. über 1:160 am 5. auf 1:10240 am 10.Tag an. Am 15. Tag lagen sie eine halbe Stufe tiefer zwischen 1:5120 und 1:10240.

5. Leukozytenwerte im Blut und BSG

Nr.	1.Tag		5.Tag		10.Tag		15.Tag	
	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG
77	5600	0/1	9400	38/79	3500	29/55	3700	5/7
78	8600	2/2	7900	31/60	2700	15/45	1500	5/7
79	5400	2/3	5500	32/71	5400	20/41	5000	4/8
80	9600	3/4	9300	4/5	4300	3/5	9100	4/9
81	5600	3/5	4500	23/45	11100	2/3	10000	3/5
MW	7000	2/3	7300	26/52	5400	14/30	6600	4/7

6. Körpergewicht der Kaninchen

Nr.	1.Tag	5.Tag	10.Tag	15.Tag	Gewichtsabnahme
77	2170g	2000g	2220g	2090g	80g = 3,7%
78	2240g	2000g	2210g	2100g	140g = 6,2%
79	2180g	2050g	2380g	2280g	+ 100g
80	2400g	2410g	2700g	2660g	+ 260g
81	2460g	2180g	2470g	2320g	140g = 5,7%
MW	2290g	2130g	2400g	2290g	0

7. Histologische Beurteilung

Die rechten Nieren der Gruppe VII erweisen sich makroskopisch und histologisch als frei von entzündlichen Veränderungen. Bei den linken Nieren finden sich interstitielle herdförmige oder segmentär angeordnete entzündliche Infiltrate, die aus Lymphozyten und eosinophilen Leukozyten bestehen. Alle diese Nieren zeigen Leukozytenzylinder in zahlreichen Harnkanälchen, unterschiedlich große Abszesse und eine deutliche interstitielle Fibrose. Die Glomerulumveränderungen sind sekundär und bestehen aus einer Fibrose der Bowmanschen Kapseln in den Entzündungsgebieten. Bei Tier Nr.78 finden sich vom Markkegel bis zur Rinde reichende Nekrosen mit breiten leukozytären Randsäumen. Diese entzündlichen Veränderungen in den linken Nieren werden mit +++ und in einem Fall (Nr.80) mit ++ bezeichnet.

8. Zusammenfassung

Bei Kaninchen 77 wurden nur am 5.Tag Keime im Urin gefunden, an den darauf folgenden Kontrollen blieb der Urin steril. Es ist möglich, daß sich der zuerst etwas durchgängige Ureter vollständig geschlossen hat, denn das linke Nierenbecken war bei diesem Tier stark erweitert. Bei den 4 übrigen Tieren blieben die Keimzahlen am 10. und 15.Tag ungefähr gleich hoch wie am 5. Tag. Die Keimbefunde der linken Nieren glichen denen der letzten bakteriologischen Urinuntersuchungen: Sie lagen bei 10^5/g. Auch bei 77 bei fanden sich E.coli in diesem Ausmaß.
Die Antikörpertiter stiegen vom 5. bis zum 10.Tag trotz der immunosuppressiven Behandlung im Durchschnitt um 6 Stufen auf 1:10240 und sanken dann um eine halbe Stufe ab. Die Leukozytenzahlen waren im allgemeinen niedrig, nur bei 81 lagen 2 Werte über 10000/mm^3. Die Senkungen waren nicht sehr stark beschleunigt und am Ende fast normal. Die von 80 blieben niedrig. 3 Kaninchen nahmen an Körpergewicht ab, 2 zu.
Die linken Nieren waren 2 bis 2 1/2mal so schwer wie die rechten, bei 80 wogen beide gleich viel. Als stark bis sehr stark (+++ bis ++++) wurden die Entzündungen in den linken Nieren bewertet, bei 80 nur als ++.
Das Kaninchen 80 zeigte auch bei den Leukozytenwerten, den Senkungen und dem Körpergewicht die günstigsten Werte. Seine

linke Niere war am wenigsten vergrößert. Die Urin- und Nierenkeimzahlen lagen aber auffallenderweise im gleichen Bereich wie die der übrigen.
Mit Chloramphenicol konnte bei dieser Schwächung der Abwehrkraft durch die immunosuppressive Behandlung keine nennenswerte Erniedrigung der Keimzahlen im Urin und in den linken Nieren erreicht werden. Die hohen Gaben von Azathioprin und Prednisolon wirkten sich weniger auf die Höhe der Antikörpertiter als auf die Leukozyten aus. Die geringe Gewichtsabnahme bzw. die leichte Zunahme war auf das hochdosierte Prednisolon zurückzuführen.

Gruppe 8

Bei dieser Versuchsgruppe von 12 Kaninchen änderten wir das bisher angewandte Behandlungsschema. Die Tiere wurden in 2 Gruppen zu je 6 unterteilt:

8 A Behandlung mit Chloramphenicol. Diese wurde, anders wie bei den vorigen Gruppen, schon 36 Stunden nach der Infektion begonnen.

8 B Beginn einer immunosuppressiven Behandlung mit Azathioprin und Prednisolon 2 Tage vor der Infektion und Therapie mit Chloramphenicol ab der 36. Stunde nach der Infektion.

Der Versuch dauerte deshalb 17 Tage, weil als erster Tag der gerechnet wird, an dem die immunosuppressive Behandlung bei 8 B begonnen wurde. Von der Operation am 3. Tag bis zur Sektion am 17. Tag waren es jedoch wie bei den bisherigen Versuchen 15 Tage.
Durch eine zu diesem Zeitpunkt vorgenommene Blutplattenpassage änderte sich offenbar die Virulenz der zur Infektion gebrauchten E. coli.

Gruppe 8 A

Therapie einer experimentellen Pyelonephritis mit Chloramphenicol

Von den 6 Kaninchen ging eines 2 Tage nach der Infektion ein (132, s.Anhang). Die übrigen hatten die Nr. 127, 128, 129, 130 und 131. Sie erholten sich unter der Therapie rasch von dem schlechten Zustand nach der Operation und Infektion. Sie waren am Ende in befriedigendem Zustand und fraßen gut.

1.	Versuchszeit	18.7. - 3.8.67
	Keiminjektion (4.Tag)	$4x10^8$ E.coli O:18
	Therapie	50 mg Chloramphenicol/kg/die (beginnend 36 Std.nach der Infektion)
	Kontrollen	1., 6. (vor Beginn der Chloramphenicoltherapie), 10., 14. und 17. Tag

2. Bakteriologische Untersuchung des Urins und des Nierengewebes auf E.coli O:18 (Logarithmen der Keimzahlen) und Nierengewichte

Nr.	6.Tag	10.Tag	14.Tag	17.Tag	li.N.	re.N.	li.N.	re.N.
127	6,3	4,3	7,7	7,6	7,5	-	11g	9g
128	5	4,8	-	-	6,7	-	50g	11g
129	5,3	4,7	2,5	4,5	-	-	23g	9g
130	-	4,3	3,6	-	5,3	-	24g	7g
131	4	2,3	-	3,6	6,3	-	42g	11g
MW	4,1	4,1	2,8	3,1	5,2	-	30g	9g

3. Urinuntersuchung auf Eiweiß und Leukozyten

Eiweiß und vermehrt Leukozyten konnten bei allen Tieren ab dem 6.Versuchstag nachgewiesen werden. Besonders viele Leukozyten fanden sich bei 127. Zylinder sahen wir bei 127 u. 131.

4. Antikörper im Serum gegen E.coli O:18

Die Antikörpertiter waren im Durchschnitt am 1. bei 1:80 und am 6.Tag über 1:40. Bis zum 10.Tag stiegen sie um 9 Stufen auf 1:20480 an. Am 14.Tag und bei der Sektion lagen sie zwischen 1:10240 und 1:20480.

5. Leukozytenwerte im Blut und BSG

Nr.	1.Tag		6.Tag		10.Tag		14.Tag		17.Tag	
	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG
127	12500	1/2	14600	10/12	12500	23/48	13500	2/4	13700	1/2
128	8600	1/2	10500	40/75	14200	56/95	15300	20/39	6200	1/2
129	5300	2/3	14000	13/27	13500	57/94	7400	1/3	6700	2/3
130	9400	1/3	14200	17/25	10000	45/84	14400	11/23	14000	5/12
131	10600	1/3	14000	13/35	26000	50/1[illegible]	14800	15/27	16000	2/3
MW	9300	1/3	13500	19/37	15200	46/86	15100	10/19	11600	2/4

6. Körpergewicht der Kaninchen

Nr.	1.Tag	6.Tag	10.Tag	14.Tag	17.Tag	Gewichtsabn.
127	3320g	3060g	3030g	3060g	3000g	320g = 10,1%
128	3590g	3230g	3050g	2940g	3200g	390g = 11,1%
129	2800g	2520g	2590g	2400g	2480g	320g = 12,8%
130	2890g	2730g	2620g	2590g	2600g	290g = 10,0%
131	3160g	2950g	2770g	2560g	2570g	590g = 18,74%
MW	3150g	2900g	2810g	2710g	2770g	390g = 12,1%

7. Histologische Beurteilung

Histologisch sind die rechten Nieren frei von entzündlichen Infiltraten.Bei Tier Nr. 129 findet man im rechten Nierenparenchym häufih etwas erweiterte Mittelstücke und bei 132 außerdem streifig Tubulusnekrosen.
Die linken Nieren zeigen dagegen eine meist schwere destruierende interstitielle Entzündung. Neben herdförmigen Nekrosen und Abszedierungen sind zahlreiche Leukozytenzylinder in den Harnkanälchen nachweisbar. Es besteht eine deutliche interstitielle Fibrose. Z.T. findet man auch Papillennekrosen und tuberkuloide Granulombildung. Die Entzündungen sind bei fast allen Tieren als sehr stark (+++ und ++++)zu bezeichnen; bei 127 allerdings nur als mäßig schwer (++).

8. Zusammenfassung

4 der 5 Tiere hatten vor der Antibiotikabehandlung 10^4 bis 10^6 E.coli im ml Urin. Bei 130 war er steril, am 10.Tag ebenfalls keimhaltig. Die Keimbefunde der 4 übrigen Kaninchen waren bis zu diesem Zeitpunkt etwas abgefallen. Ab dem 14.Tag fielen die sehr hohen Werte von 127 auf; 128 und 131 hatten einen sterilen Urin, 129 und 130 nur noch geringe Keimzahlen. Ähnlich verhielt es sich am 17.Tag: Wieder fanden wir bei 127 sehr viele Bakterien im Urin, bei 2 Tieren keine,und bei den beiden übrigen (129, 131) wurden mäßige Keimmengen nachgewiesen.In 4 der 5 linken Nieren wurden Erreger in großen Mengen gefunden. Nur bei 129 war die linke Niere trotz der Urinkeimzahlen steril.
Die Antikörpertiter stiegen bis zum 10.Tag an und blieben in einer Höhe zwischen 1:5120 und 1:20480. Die Leukozytenzahlen lagen vom 6. bis 17.Tag meist zwischen 12000 und 14000/mm^3. Allerdings waren 4 der 5 Ausgangswerte schon hoch. Mäßig bis stark beschleunigt waren die Blutsenkungen. An Körpergewicht verloren die Tiere zwischen 10 und 18%.
4 der 5 linken Nieren wogen ungefähr 2 1/2 bis 4 mal so viel wie die rechten; bei 127 waren beide Nieren etwa gleich schwer. Die Entzündungen wurden mit einer Ausnahme (127, ++) als sehr stark bezeichnet (+++ und ++++).

Interessanterweise waren bei 127 die entzündlichen Veränderungen nicht so ausgeprägt, obwohl sehr hohe Bakterienzahlen im Urin und in der linken Niere nachgewiesen worden waren.

Die früh begonnene Chlorampehnicoltherapie brachte nicht das erwartete Resultat: Die Urine und Nieren wurden nicht alle steril und die z.T. starken entzündlichen Zerstörungen konnten nicht verhindert werden.

9. Anhang

Das Kaninchen 132 ging am 2.Tag nach der Infektion ein. Bei der Kontrolle des Urins fanden sich 2×10^3 Keime/ml. Die Entzündung der linken Niere (19g, 10^7 E.coli/g wurde mit ++ bewertet. Es wurden beginnende herdförmige Rundzellinfiltrate und frische Nekrosen beschrieben. Es ist auffällig, daß die Entzündung zu diesem Zeitpunkt schon so weit fortgeschritten war.

Gruppe 8 B

Therapie einer experimentellen Pyelonephritis mit Chloramphenicol bei gleichzeitiger Immunosuppression mit Azathioprin und Prednisolon

Bei einem der 6 Kaninchen ging die Entzündung nicht an. Die anderen hatten die Nr.133, 135, 136, 137 und 138. Sie waren trotz der immunosuppressiven Behandlung in gutem Allgemeinzustand und erholten sich nach der Operation rasch. Am Ende waren alle munter und fraßen gut.

1. Versuchszeit 17. 7. - 3.8.67

Keiminjektion 4×10^8 E.coli O:18

Therapie

2.u.3.Tag	20 mg Azathioprin/kg + 8 mg Prednisolon/kg
4.u.5.Tag	16 mg Azathioprin/kg + 8 mg Prednisolon/kg
6.u.7.Tag	12 mg Azathioprin/kg + 8 mg Prednisolon/kg + 50 mg Chloramphenicol/kg
8.u.9.Tag	8 mg Azathioprin/kg + 8 mg Prednisolon/kg + 50 mg Chloramphenicol/kg
10.-14.Tag	6 mg Azathioprin/kg + 8 mg Prednisolon/kg + 50 mg Chloramphenicol/kg

Kontrollen 1., 6., 10., 14. und 17. Tag

2. Bakteriologische Untersuchung des Urins und des Nierengewebes auf E.coli O:18 (Logarithmen der Keimzahlen) und Nierengewichte

Nr.	6.Tag	10.Tag	14.Tag	17.Tag	li.N.	re.N.	li.N.	re.N.
133	8	6,4	7	8	7,7	-	19g	10g
135	-	4,8	3,6	4,3	8	-	34,5g	10g
136	5,6	5,8	6,8	8	7,8	-	17,5g	9g
138	-	3,8	4,8	5,8	6,3	-	36g	11g
137	8	6	7,5	8	7,9	-	19g	11g
MW	4,3	5,4	5,9	6,8	7,5	-	25g	10g

3. Urinuntersuchung auf Eiweiß und Leukozyten

Ab dem 6. Tag fanden sich bei 4 der 5 Tiere Eiweiß, bei 136 erst am letzten Tag. Alle Urine wiesen z.T.(135, 138) sehr viele Leukozyten auf und Zylinder.

4. Antikörper im Serum gegen E.coli O:18

Die Antikörpertiter waren im Durchschnitt am 1. und 4.Tag bei 1:40 und stiegen bis zum 10.Tag auf 1:1280 an. Bei der nächsten Kontrolle lagen sie etwa eine Stufe höher und bei der Sektion wieder um 1:1280.

5. Leukozytenwerte im Blut und BSG

Nr.	1.Tag		6.Tag		10.Tag		14.Tag		17.Tag	
	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG	LE	BSG
133	9600	1/2	6600	9/18	2900	21/54	9900	9/19	7200	1/2
135	7800	1/2	7600	37/81	1700	28/68	7600	10/18	3400	2/4
136	8700	1/2	7000	16/38	1600	34/75	9400	3/5	1700	5/11
137	11800	1/2	8800	14/32	2600	24/55	4400	16/37	5000	13/28
138	10400	1/3	11800	26/56	3200	29/67	7700	11/22	4000	1/3
MW	9600	1/2	8400	20/45	2400	27/64	7800	10/20	4300	4/10

6. Körpergewicht der Kaninchen

Nr.	1.Tag	6.Tag	10.Tag	14.Tag	17.Tag	Gewichtsabnahme
133	3640g	3350g	3230g	3010g	2920g	720g = 19,7%
135	3330g	2870g	2700g	2600g	2530g	800g = 24,0%
136	3470g	3200g	2960g	2940g	2800g	670g = 19,3%
137	3180g	3020g	2950g	3050g	2670g	510g = 16,0%
138	3270g	3080g	2630g	2510g	2370g	900g = 28,4%
MW	3400g	3100g	2890g	2800g	2660g	740g = 21,8%

7. Histologische Beurteilung

Bei der Gruppe IX sind alle rechten Nieren histologisch unauffällig. Die linken vorgeschädigten Nieren zeigen dagegen eine unterschiedlich stark ausgeprägte interstitielle Entzündung wie bei den übrigen Gruppen. Es sind auch in diesen Nieren neben ausgedehnten interstitiellen lymphozytären und leukozytären Infiltraten, Abszesse, Leukozytenzylinder in Tubuluslichtungen, partielle Papillennekrosen und herdförmig weite Tubuli, meist perifokal zu beobachten. Der Schweregrad der Entzündung reicht von ++ bis ++++.

8. Zusammenfassung

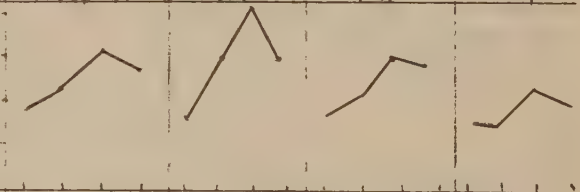
Vor Beginn der Antibiotikatherapie waren bei 2 der 5 Tiere die Urine steril (135, 138). Ab dem 10.Tag hatten dann alle Keime. Bei 133, 136 und 137 blieben die Werte während des ganzen Versuches zwischen 10^5 und 10^8/ml. Sie stiegen gegen Ende des Versuches eher etwas an. 135 und 138 hatten nicht so extrem hohe Werte: Bei ihnen blieben sie im Bereich von 10^3 bis 10^5/ml, stiegen aber auch gegen Ende an.
133, 136, 137 und auch 135 hatten sehr hohe Keimbefunde in den linken Nieren: 10^7 bis 10^8/g. Bei 138 fanden sich 10^5/g. Die rechten Nieren waren alle steril.
Die Antikörpertiter stiegen im Durchschnitt zwischen dem 6. und 10.Tag um 6 Stufen auf 1:1280 und blieben bis zum Schluß etwa in dieser Höhe. Die Leukozytenwerte ergaben im allgemeinen einen einheitlichen Verlauf: Hohe Ausgangswerte, leichter Abfall bis zum 6.Tag, tiefste Werte um 2500/mm^3 am 10.Tag, Anstieg bis zum 14.Tag und wieder ein zum Teil geringerer Abfall bis zum Versuchsende. Die Senkungen waren nicht besonders stark beschleunigt und am Ende bis auf eine (137) normal. Der Gewichtsverlust betrug 16 bis 28% des Körpergewichtes. Die linken Nieren waren 2 bis 3 1/2mal so schwer wie die rechten. Als ++ bis ++++ wurden histologisch die linken Nieren bewertet.
Das Chloramphenicol war unter den gegebenen Bedingungen nicht in der Lage, die Keimzahlen im Urin und in den linken Nieren zu beeinflussen, obwohl es schon ab der 36.Stunde nach der Infektion zugeführt wurde. Mit Azathioprin und Prednisolon wurde die Ausschwemmung der Antikörper gehemmt und eine ausgeprägte Leukozytendepression verursacht. Der große Gewichtsverlust wurde durch die hohen Dosen von Prednisolon nicht verhindert.

Gruppe	1	2	3	4
Anzahl	3	5	4	6
Keiminjektion in 10^8/ml	9,6 / 6,3	7	15	5,5 / 160
Therapie	keine	Ch	Ch, Pr	Ch, Az

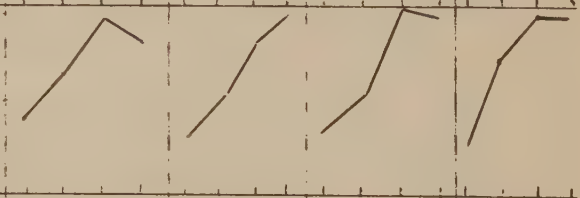
Mittlerer Logarithmus der Keimzahlen im ml Urin am 5., 10. und 15. Tag +)

Mittlerer Logarithmus der Keimzahlen im g li. Nierengewebe

Mittelwerte der Leukozyten im mm^3 Blut in 1000 am 1.,5., 10. und 15. Tag +)

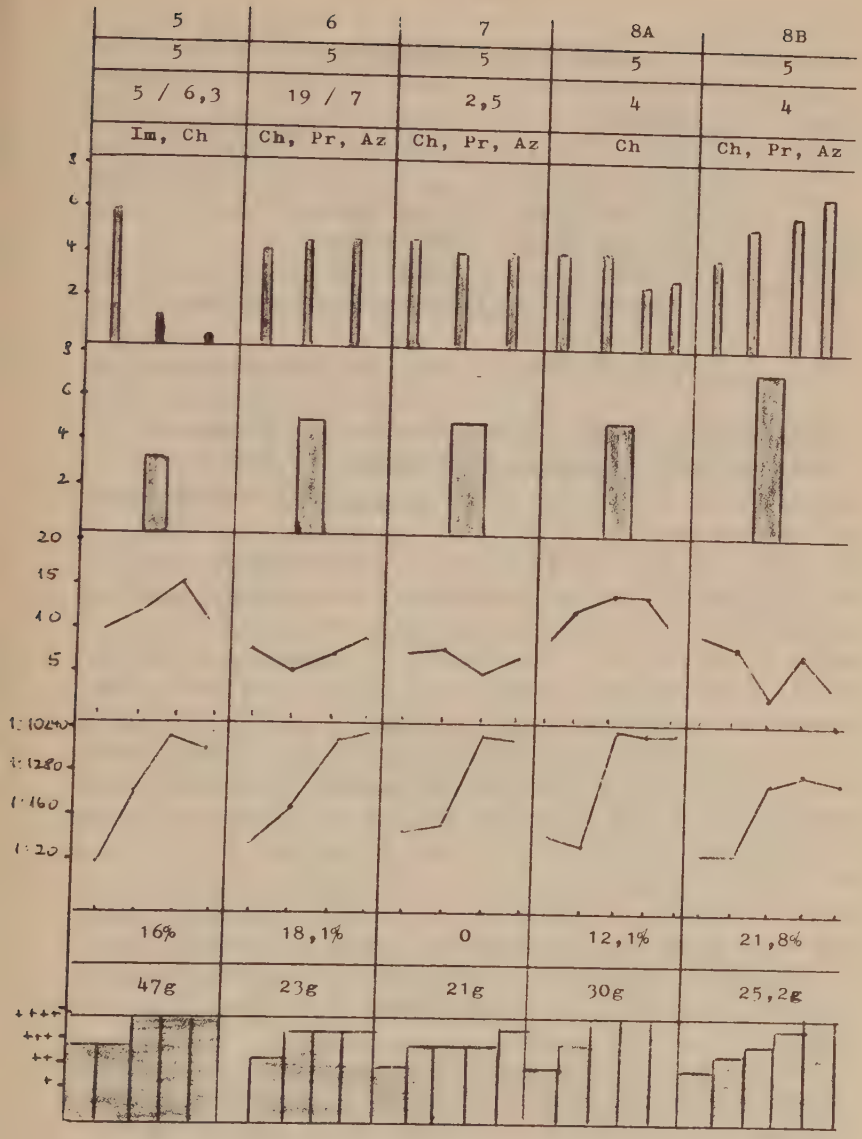


Mittlerer Antikörpertiter im Serum gegen E.coli O:18 am 1.,5.,10. und15.Tag +)



Mittl.Gewichtsabn.in % des Kö	15,4%	21,9%	9,1%	27,4%
Mittl. Gewicht der li. Nieren	30g	27,9g	28,4g	28g

Schweregrad der Entzünd. in den li. Nieren



+) Bei den Gruppen 8A und 8B am 1.,6.,10.,14.u.17.Tag

IV. AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

Gruppe	Therapie
1	keine
2	Chloramphenicol
3	Chloramphenicol u. Prednisolon
4	Chloramphenicol u. Azathioprin
5	Chloramphenicol u. Immunserum
6, 7	Chloramphenicol, Prednisolon u. Azathioprin
8 A	Chloramphenicol
8 B	Chloramphenicol, Prednisolon u. Azathioprin

1. Quantitative bakteriologische Untersuchung des Urins und des Nierengewebes auf Escherichia coli O:18

Beim Vergleich der Ergebnisse der Gruppen 1 - 7 ergibt sich das folgende Bild:
Am 3. Tag nach der Infektion und vor Therapiebeginn waren die Ausgangswerte bei den Urinkeimzählungen ungefähr gleich hoch und lagen im Durchschnitt zwischen 10^4 und 10^6/ml.
Die am 6. Tag begonnene Chloramphenicol-Behandlung wirkte sich auf die Resultate des 10. Tages aus: Die mit Antibiotoka und Immunserum therapierten Tiere der Gruppe 5 wiesen die niedrigsten, die der unbehandelten Kontrollgruppe die höchsten Werte auf. Die Ergebnisse der anderen Versuchsgruppen lagen dazwischen. Dazu ist noch anzufügen, daß bei je 2 Tieren der Gruppen 2, 3 und 4 und bei dreien der Gruppe 5 die Urine zu dieser Zeit steril waren.
Größere Unterschiede ergaben sich aber am Versuchsende: Die erhaltenen Urine der Gruppen 2 und 5 waren alle keimfrei. Bei der Gruppe 3 waren die zuvor abgefallenen Keimzahlen wieder stark angestiegen. Die Mittelwerte der übrigen Gruppen lagen bei 10^3 bis 10^4/ml Urin.
Bei den Keimzählungen aus den linken Nierengeweben schnitt die Gruppe 2 am besten ab, denn nur bei einem Kaninchen fand sich eine noch infizierte linke Niere. Die Gruppen 3, 4, 6

und 7 wiesen die ungünstigsten Ergebnisse auf. Die Werte der Gruppen 1 und 5 waren etwas, aber nicht deutlich niedriger.

Die Gruppen 8 A und 8 B werden vor allem miteinander und weniger mit den übrigen verglichen, weil die zur Infektion verwandten Keime durch eine Blutplatten-Passage offenbar eine Änderung ihrer Virulenz erfahren hatten. Das läßt sich aus der Tatsache ableiten, daß die bakteriologischen Untersuchungen schlechter ausfielen, als die der Gruppe 2, obwohl dieselbe Antitiotika-Therapie früher begonnen wurde und länger andauerte.
Zwischen den Resultaten der Gruppen 8 A und 8 B bestanden aber deutliche Unterschiede: Rückgang der Urinkeimzahlen bei 8 A und Anstieg bei 8 B. Die bakteriologischen Befunde aus den linken Nieren übertrafen bei der Versuchsgruppe 8 B die der Gruppe 8 A deutlich.

Insgesamt betrachtet waren die bakteriologischen Untersuchungsergebnisse bei den Gruppen 2 und 5 am günstigsten. Die Versuchsgruppen 1, 3, 4, 6, 7 und 8 A zeigten schlechtere Resultate. Die höchsten Werte fanden sich bei den Tieren der Gruppe 8 B.

2. Homologe Antikörper gegen Escherichia coli O:18
Aus dem vorangehenden Schaubild und den Mittelwerten der Antikörpertiter geht hervor, daß bei den immunosuppressiv behandelten Gruppen 3, 4, 6 und 7 die Antikörperausschwemmung nicht unterdrückt oder auch nur gehemmt werden konnte. Die Titer waren so hoch wie bei den nicht derartig therapierten Kaninchen.
Erst bei den Tieren der Gruppe 8 B, die schon 2 Tage vor der Antigenzufuhr die erste Azathioprin- und Prednisolon-Dosis erhielten, zeigte sich eine Auswirkung auf die Höhe der Antikörper. Die Titerwerte stiegen auf höchstens 1:2560 an. Eine komplette Hemmung der Antikörperbildung konnte also auch hier nicht erreicht werden.

3. Leukozytenwerte im Blut

Bei der unbehandelten Kontrollgruppe 1 und bei den mit Chloramphenicol allein, bzw. zusätzlich mit Immunserum therapierten Gruppen 2, 8 A und 5 stiegen die Leukozytenwerte im Verlauf des Versuches bis zum 10. Tag an und fielen danach leicht ab. Die Ergebnisse der Gruppe 3 unterschieden sich davon im Verlauf und in der Höhe nicht.

Bei der Gruppe 4 stiegen die Leukozytenwerte unter der Therapie mit Azathioprin nicht mehr so stark an. Sie lagen am 10. Tag aber noch über 10000/mm^3.

Die Kombination von Azathioprin und Prednisolon wirkte sich bei den Gruppen 6, 7 und 8 B besonders am 10. Tag deutlich aus: Die Mittelwerte lagen zwischen 2400 und 6800 mm^3. Die Therapie mit diesen beiden Medikamenten, die mit einer Ausnahme keinen sichtbaren Einfluß auf die Höhe der Antikörpertiter hatte, zeigte sich also in einer ausgeprägten Leukozytendepression.

4. Blutsenkungen

Die Senkungen, die am 5. und 10. Tag teils mäßig, teils sehr stark beschleunigt waren, gingen bei den meisten Tieren bis zum Versuchsende auf nahezu normale Werte zurück. Eine Unterscheidung der einzelnen Gruppen ist nicht möglich.

5. Körpergewicht und Gewichtsabnahme

Die Tiere wogen zu Beginn des Versuches durchschnittlich 2900 g. Nur die Gewichte der vorwiegend jungen Kaninchen der Gruppen 2 und 7 waren etwas niedriger. Zwischen dem 1. und 5. Versuchstag nahmen alle Tiere am meisten ab.

Den stärksten Gewichtsverlust fanden wir bei der Gruppe 4. Relativ groß war er auch bei 2 und 8 A. Mit 9% lag er bei der Gruppe 3 unter dem Durchschnitt von 15,8% des Körpergewichts. Die Tiere der Gruppen 7 erreichten ihren Ausgangswert wieder. Die Prednisolon-Therapie bewirkte eine Verminderung des Gewichtsverlustes, während unter Azathioprin dieser verstärkt wurde.

6. Nierengewichte

Die Mittelwerte der Gewichte der linken Nieren aller Gruppen mit Ausnahme von 2 und 5 lagen in einem Bereich zwischen 9 und 12‰ des Körpergewichtes. Bei diesen beiden Gruppen war es jeweils ein Wert, der den Durchschnitt erhöhte. Da die Gewichtszunahme auch von der Durchlässigkeit der gesetzten Stenose abhing, ergibt ein Vergleich mit dem pathologischen Befund nur, daß die Nieren mit sehr niedrigem Gewicht meist nicht so stark geschädigt waren wie die übrigen. Eine gruppenweise Einordnung war unmöglich.

7. Histologische Befunde

Die einzelnen Gruppen ließen sich nach den histologischen Beurteilungen nicht unterscheiden. Lediglich die Gruppe 3 schien etwas bessere Resultate zu haben, was sich aber bei der geringen Anzahl der Tiere nicht beweisen läßt. Im allgemeinen waren die betroffenen Nieren sehr stark entzündlich geschädigt.

8. Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion

Die einzelnen Versuche lassen sich in 3 Hauptgruppen unterscheiden und sollen dementsprechend hier abgehandelt werden:

I. Pyelonephritis ohne Behandlung: Gruppe 1

II. Pyelonephritis bei Behandlung mit Chloramphenicol: Gruppe 2 und 8 A, und bei zusätzlicher Gabe von Immunserum: Gruppe 5.

III. Pyelonephritis unter Chloramphenicol-Therapie bei gleichzeitiger Beeinflussung der körpereigenen Abwehr mit Prednisolon und Azathioprin: Gruppe 3, 4, 6, 7 und 8 B.

I. An den Tieren der Kontrollgruppe 1 wurde demonstriert, wie eine experimentelle akute Pyelonephritis unbehandelt verläuft. Die Infektion führte bei den einzelnen Tieren zu Nierenentzündungen verschiedenen Ausmaßes. Urinkeimzahlen, Leukozytenwerte und die Blutsenkungen gingen bei allen zurück, bzw. wurden gegen Ende des Versuches normal, sodaß angenommen werden kann, daß die überlebenden Tiere die akute Entzündung ohne Behandlung überwunden hätten. Das Nierenparenchym aber war bei

2 Tieren vollständig, bei einem nur herdförmig destruiert. Ferner stiegen die homologen Antikörper im Serum bei allen rasch an.

II. Die Gruppe 2 zeigte die besten bakteriologischen Untersuchungsergebnisse: Rascher Rückgang der Urinkeimzahlen unter der antibiotischen Therapie auf Null und nur bei einem Tier eine noch infizierte Niere. Demgegenüber standen die unerwartet ungünstigen pathologisch-histologischen Befunde über eine mindestens ebenso schwere Läsion des Nierenparenchyms wie bei den Kontrolltieren. PRÁT (24) weist in diesem Zusammenhang auf die Bedeutung der frühzeitigen Therapie der experimentell gesetzten Pyelonephritis hin. Sie hätte bei unseren Bedingungen sehr bald nach dem Infektionsereignis einsetzen müssen, da wir bei einem am 3. Tag eingegangenen Tier eine schon starke Nierenparenchym-Schädigung vorgefunden hatten (Tier Nr. 132).
Eine Aussage über Art und Ausmaß der Nierenentzündungen anhand des Verlaufes der Bakterienzahlen im Urin, der Blutsenkungen und der Leukozytenwerte war bei dieser Gruppe und auch den anderen nicht möglich. Die Leukozytose war bei diesen Tieren am stärksten ausgeprägt. Die anderen klinischen Daten waren denen der Gruppe 1 ähnlich.
Wie oben schon erwähnt, kann die Gruppe 8 A nur bedingt mit den anderen verglichen werden, da die zur Infektion verwandten Keime durch eine Blutplatten-Passage eine Änderung ihrer Virulenz erfuhren. Auch bei diesem Versuch konnte eine weitgehende entzündliche Veränderung der Nieren nicht verhindert werden. Nur bei einem Tier war der Befund nicht so ausgeprägt, und bei diesem einen wurden durchgehend sehr große Keimmengen im Urin gefunden (Tier Nr. 127).
Die zusätzliche Injektion eines hochtitrigen Immun-Serums bei der Gruppe 5 brachte keine Verbesserung im Verlauf der Nierenentzündung. Zwar waren die Urine am Ende alle steril, aber 4 der 5 geschädigten Nieren enthielten noch Keime, und alle wiesen wieder eine starke Parenchym-Schädigung auf.

Einen Einfluß auf die Höhe des Antikörpertiters hatte die Gabe des Immunserums nicht. Die anderen klinischen Untersuchungen glichen denen der Gruppen 2 und 8 A. Bei der Gruppe 5 fällt besonders auf, daß sich Urin- und Nierenkeimbefunde stark unterscheiden können.

> Insgesamt wurden am Versuchsende bei 27 Tieren die betreffenden Keime aus dem Urin isoliert, hingegen konnten bei 35 Tieren Keime in z.T. beträchtlicher Anzahl im Nierengewebe gefunden werden. Obwohl Chloramphenicol besonders gut gewebegängig ist, besteht diese Differenz auch bei den nicht immunosuppressiv behandelten Gruppen 2, 5 und 8 A, und zwar im Verhältnis 3:9. Die Harnwegsanierung gab also in 2/3 der Fälle einen falschen Hinweis im Hinblick auf die tatsächlichen Infektionsverhältnisse. Andererseits konnte in 2 Fällen ein positiver Harn- bei negativem Nierenbefund beobachtet werden.

Die Resultate aus den Versuchen mit den 3 Gruppen 2, 8 A und 5 zeigten, daß die Erreger der Pyelonephritis zwar auf die antibiotische Therapie ansprachen, daß aber die von ihnen erzeugte Entzündung auf diese Weise nicht gebremst werden konnte.

III. Die Gruppe 3 wurde neben der üblichen antibiotischen Therapie noch mit Prednisolon behandelt. Nach Absetzen dieser beiden Medikamente kam es bei allen Tieren zu einem Anstieg der zuvor abgefallenen Urinkeimzahlen. Antikörpertiter und Leukozytenwerte wurden nicht beeinflußt. Daraus geht hervor, daß Prednisolon die Ausheilung der bakteriellen Infektion verzögerte, durch "Hemmung der immunogenen Funktion des Organismus" (GUBAIDILLINA, 5), ohne daß dies im Antikörpertiter zum Ausdruck kam. Die antiphlogistische Wirkung des Corticoids kam bei den pathologisch-histologischen Befunden nicht besonders zum Ausdruck. Die entzündlichen Veränderungen waren kaum weniger stark als die der übrigen Gruppen.
Diese Versuche bestätigten die Resultate von HAGEMANN et al. (7), die bei ihren Experimenten herausgefunden hatten, daß eine Kombinations-Therapie von Antibiotikum und Prednisolon nicht in der Lage ist, eine akute experimentelle Pyelonephritis bei Ratten auszuheilen.

Bei der Gruppe 4 gelang es nicht, die Antikörperbildung mit Azathioprin zu hemmen: Die Höhe der Titer unterschied sich nicht von denen der anderen Gruppen. Dagegen waren Urin- und Nierenkeimzahlen bei den meisten Tieren höher als bei den nur mit Antibiotika behandelten der Gruppen 2 und 5. Die Schwächung der Immunsituation, die sich nicht in der Titerhöhe der homologen Serum-Antikörper ausdrückte (Schädigung der spezifischen zellulären Abwehr?), konnte mit den üblichen Antibiotika-Dosen nicht "abgedeckt" werden. Die Stärke der Nierenschädigungen unterschied sich nicht von den übrigen.

Die Kombination von Azathioprin und Prednisolon bei der Gruppe 6 und die Verdoppelung der Dosis bei der Gruppe 7 zeigte wieder keine Auswirkung auf den Anstieg der Antikörper, sondern nur auf die Höhe der Leukozytenwerte. Im Urin und in den geschädigten Nieren fanden sich wie bei der Gruppe 4 große Keimmengen, und in den Nieren wurde ebenfalls nur noch sehr wenig funktionsfähiges Parenchym nachgewiesen.

Die Unwirksamkeit der immunosuppressiven Therapie auf die Höhe der Antikörpertiter könnte mit einem zu späten Einsetzen der Behandlung, ungenügender Resorption oder einer anamnestischen Reaktion erklärt werden.

Nur bei der Gruppe 8 B erreichten wir durch eine immunosuppressive Vorbehandlung eine gegenüber anderen Gruppen geringere Antikörper-Ausschwemmung. Völlig unterdrücken, wie HITZIG (9) und HUTH (10) es beschreiben, ließ es sich jedoch nicht. Die Leukozytenzahlen waren stark erniedrigt. Die Folge davon war, daß die Urinkeimzahlen durch die Chloramphenicol-Therapie nicht mehr beeinflußt werden konnten. Die Werte nahmen unter der Behandlung noch zu. Alle betroffenen Nieren waren wieder sehr keimreich und stark entzündlich verändert.

Beim Vergleich der Resultate dieser 3 Hauptgruppen I, II und III ergibt sich, daß eine immunosuppressive Behandlung einen eindeutig antagonistischen Effekt zur antibakteriellen Chemotherapie auslöst. Die üblichen Dosierungen reichen nicht aus, diese erhebliche Infektionsgefährdung antibiotisch "abszudecken". Eine stärkere Nierendestruktion, parallel den sonstigen Infektionserscheinungen, konnte aber in dem beobachteten Zeitraum bei diesen Tieren nicht nachgewiesen werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die akute Pyelonephritis ist eine Infektion der ableitenden Harnwege und des Nierenparenchyms. Obwohl die Nieren zu Beginn der Erkrankung gut durchblutet sind und bei der Behandlung hohe Antibiotika-Konzentrationen im Urin gefunden werden, kann diese Infektion oft nicht zur Ausheilung gebracht werden, d.h. sie zeigt eine unerklärbare Neigung, chronisch zu werden.

Um dem Einfluß immunologischer Reaktionen auf den Behandlungseffekt nachzugehen, wurden bei einer experimentell erzeugten akuten Pyelonephritis am Kaninchen Untersuchungen angestellt. Durch eine immunosuppressive Behandlung der Tiere mit Steroiden oder Azathioprin (Imurel ^{R}) bzw. einer Kombination von beiden wurden die spezifische und unspezifische Antikörperbildung gehemmt. Andererseits sollten durch Zufuhr humoraler Antikörper die Abwehrmöglichkeiten gegen die Infektion verbessert werden. Alle Tiere, mit Ausnahme der Kontrollgruppe, wurden mit Chloramphenicol behandelt. Die Pyelonephritis wurde durch temporäre Harnleiterligatur und intravenöse Injektion einer Escherichia coli-Suspension erzeugt. Die Überwachung erfolgte durch Bestimmung der homologen Antikörpertiter und durch Leukozyten- und Keimzählungen. Der Erfolg der Therapie wurde nach den Ergebnissen der bakteriologischen Urin- und Nierenbefunde, den pathologisch-histologischen Untersuchungen, ferner nach Blutsenkung, den Leukozytenwerten und den allgemeinen klinischen Befunden bewertet.

Die Versuche brachten folgende Ergebnisse:

1. Die Bildung von humoral nachweisbaren Antikörpern konnte nur bei einer Gruppe gehemmt werden, die mit einer besonders massiven immunosuppressiven Therapie vorbehandelt wurde.

2. Die quantitativen bakteriologischen Untersuchungen des Urins und der betroffenen Nieren ergaben bei den zusätzlich mit Azathioprin und Prednisolon behandelten Kaninchen - mit und ohne Einfluß auf die Antikörper - höhere Werte als bei denen, die nur mit Chloramphenicol oder noch zusätzlich mit Immunserum therapiert wurden.

3. Die Art der Behandlung und die Urinkeimzahlen hatten keinen Einfluß auf die Qualität, Stärke und das Ausmaß der Nierenentzündung: Die Parenchym-Destruktion war bei den meisten sehr ausgeprägt.

4. Die im Urin und im Parenchym der betroffenen Nieren gefundenen Keime zeigten eine Therapieabhängigkeit. Die Urinkeimzahlen erscheinen ihrer klinischen Bedeutung nach deshalb in fraglichem Licht.

Gaben von Azathioprin und Prednisolon führten also unter den gegebenen Versuchsbedingungen bei gleich hoher Chloramphenicolbehandlung zu einer erhöhten Infektionsgefährdung bzw. die Medikamente reduzierten den Chloramphenicoleffekt nachweisbar. Es konnte im Hinblick auf die Urinkeimzahl bei den nicht immunosuppressiv behandelten in 3 von 14 Fällen im Gegensatz zu 22 bei 25 Fällen ein negativer Befund beobachtet werden, und die Nierenparenchymbefunde zeigten bei den 25 immunosuppressiv behandelten Tieren eine bakterielle Befallsrate von 24 im Gegensatz zu 9 von 15 Tieren. Der Keimbefall der Nieren stand zwischen den unter den verschiedenen Versuchsgruppen praktisch nicht unterscheidbaren histologischen Nierenbefunden und den bakteriologischen Urinuntersuchungen.

Literaturverzeichnis

1) Braun, O.H. Harnwegsinfektionen. Praxis der Antibiotikatherapie von Marget,W., M.Kienitz. Stuttgart: Thieme 1964

2) Brod,J. Infektionswege der Pyelonephritis. Pyelonephritis - Forschungsergebn. 1966 von Losse,H., Kienitz,M. Stuttgart: Thieme 1967

3) Fuchs,T. Prognostische Kriterien der Pyelonephritis. Pyelonephritis - Forschungsergebnisse 1966. Stuttgart: Thieme 1967

4) Gloor,F. Pathologische Anatomie der Pyelonephritis. Die Pyelonephritis von Losse,H., M.Kienitz Stuttgart: Thieme 1966

5) Gubaidillina,M.S. Antibiotiki 8, 947 - 949 (1963)

6) Guze,L.B., G.M.Kalmanson Observations on the host parasite relationship in protoplast. Progress in Pyelonephritis from Kass,E.H. Davis Company 1965

7) Hagemann,I., M.Jakob, R.Schröter, H.Dutz, A.Bienengräber, H.Wemmer
Über den Einfluß einer 14 tägigen Therapie mit Oxytetracyklin oder Sulfonamiden in Kombination mit Prednisolon auf die experimentelle Pyelonephritis bei der Ratte. Z.ges.inn.Med. 19, 505 (1964)

8) Hirsch,H.,E.Blay Über die quantitative Keimbestimmung bei Harnwegsinfektionen. Münch. med. Wschr. 107, 384 (1965)

9) Hitzig,H. Imunosuppressive Therapie Praxis 55, 61 (1966)

10) Huth,G. Therapie maligner Tumoren, Hämoblastome und Hämoblastosen. Band I., 434 - 436

11) Kaiser,R. Cortisonderivate in Klinik und Praxis. Stuttg.: Thieme 1964

12) Kass,E.H. The Significance of Bakeriuria in Preventive Medicine. Progress in Pyelonephritis from Kass,E.H. Davis Company 1965

13) Kienitz,M. Bakteriologische Grundlagen.(a)
Kienitz,M., B.von Landwüst Antibakterielle Therapie. (b)
Die Pyelonephritis. Stuttg.Thieme 1966

14) Kienitz, M. Diskussion. Pyelonephritis - Forschungsergebnisse 1966. S.132. Stuttg. Thieme 1967

15) Lampen,H. Wege zur Frühdiagnose der chronischen Pyelonephritis. Dtsch. med. Wschr. 88, 94 (1963)

16) Lampen,H. Laboratoriumsuntersuchungen. Die Pyelonephritis von Losse,H., Kienitz, M. Stuttg. Thieme 1966

17) Legler,F. Zur Frage der derzeitigen Empfindlichkeit häufiger Ereger von Harnwegsinfektionen gegen Antibiotika und Chemotherapeutika. Arzneim. Forsch. 12, 890 (1962)

18) Linneweh,F. Zur Klinik der Harnwegsinfektionen. Dtsch. med. Wschr. 82, 438 (1957)

19) Linzenmeier,G. Probleme der bakteriologischen Urindiagnose. Dtsch. med. Wschr. 90, 1143 - 1147 (1965)

20) Lüders,D. Die Bedeutung der quantitativen bakteriologischen Urinuntersuchung für die Diagnose von kindlichen Harnwegsinfekten. Mschr. Kinderheilk. 109, 526 (1961)

21) Lüders,D. Semiquantitative Keimdiagnostik im Urin. Mschr. Kinderheilkunde 114 14 (1966)

22) Mildenberger,H., H.Fendel, W.Marget Langzeitkatamnese nach Harnwegsentzündungen im Säuglings- und Kindesalter. Die Pyelonephritis von Losse, H., M.Kienitz. Stuttg. Thieme 1966

23) Olbing Habilitationsschrift 1967 Universität Bochum

24) Prát, V. Die Infektionswege. Die Pyelonephritis von Losse,H., M.Kienitz. Stuttg. Thieme 1966

25) Prát, V.,L.Konickova, M.Hatala Experimentelle Therapie von Modellinfektionen der Harnwege. Pyelonephritis - Forschungsreg. 1966 von Losse,H., M.Kienitz. Stuttg. Thieme 1967

26) Sanford,M., Hunter, H.Akins, K.Barnett Immunity and Obstuctive Uropathy as the Determinants in the Pathogenesis of Experimental Pyelonephritis. Progress in Pyelonephritis by E.H. Kass Davis Company 1965

27) Sarre,H. Nierenkrankheiten. Stuttg. Thieme 1959

28) Schäfer,H.E. Humorale Abwehrreaktionen bei der bakteriellen Pyelonephritis. Die Pyelonephritis von Losse,H., M.Kienitz Stuttg. Thieme 1966

29) Stansfield,F., H.Webb Arch. dis. Childh. London 28, 386 1953

30) Thelen,H., K.Rother, H.Sarre Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der Pyelonephritischen Schrumpfniere. Urol. int. 3, 359 (1956)

31) Walsh Mc Dermott Bacterial and Mycotic Infections of Man. S.649. Lippincott 1958

32) Walter,H.,L.Heilmeyer Antibiotikafibel. Stuttg. Thieme 1965

33) Wildbolz,G. Die Pyelonephritis. Dtsch. med. Wschr. 87, 2509 - 2517 (1962)

34) Zenker,R. Erste Erfahrungen mit der Transplantation von Leichennieren beim Menschen. Münch.med.Wschr. 109, 613 (1967)

35) Zollinger,H. Niere und ableitende Harnwege. Spez. pathologische Anatomie von Doerr,W., E.Vehlinger Berlin Springer 1966

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. W. Marget für die Uberlassung des Themas und die wiederholte Durchsicht der Arbeit danken. Ebenso möchte ich Fr. Dr. Müller für ihre Unterstützung, Herrn Dr. Schöll für die histologische Auswertung und seine Anregungen und meinem Freund und Kondoktorand Zeller für seine Mitarbeit meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Ich, Michael Huppke, wurde am 26. Oktober 1942 in Bukarest als Sohn des Arbeitsführers Otto Huppke und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Schlaich, geboren. Von 1948 bis 1953 besuchte ich in Bad Friedrichshall-Kochendorf die Volksschule und von 1953 bis 1962 das humanistische Theodor-Heuss-Gymnasium in Heilbronn. Nach bestandenem Abitur war ich bis Ende September 1963 bei der Bundeswehr. Ab dem Wintersemester 1963/64 studierte ich Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Nach 2 Semestern bestand ich das Vorphysikum und nach weiteren 3 Semestern im März 1966 das Physikum. Am 31. Juli 1969 legte ich in Tübingen die ärztliche Prüfung ab. Seit 27. November 1964 bin ich mit Heidrun Huppke, geb. Martin verheiratet, und wir haben 3 Kinder.